Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Düsseldorf
Klinik B: Thorax- und Kardiovaskularchirurgie
Direktor: Prof. Dr. W. Bircks

Myokardprotektion durch Kardioplegie
- Klinische Studien mit neuen kardioplegen Lösungen nach BRETSCHNEIDER -

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Cornelia Groschopp

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0014

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Düsseldorf
Klinik B: Thorax- und Kardiovaskularchirurgie
Direktor: Prof. Dr. W. Bircks

Myokardprotektion durch Kardioplegie
- Klinische Studien mit neuen kardioplegen Lösungen nach BRETSCHNEIDER -

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Cornelia Groschopp

1983

"Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf"

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof.Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof.Dr.H.D. Schulte

Korreferent
gez.: Prof.Dr.G. Arnold

Dem Andenken meines Vaters gewidmet.

"Ja, man wird grimmig in sich, wenn man's nicht an einem ordentlichen Stück Arbeit auslassen kann."

Theodor Storm

Gliederung		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Zum Begriff "Kardioplegie"	1
1.2.	Geschichtlicher Überblick über kardioplege Lösungen und heute gebräuchliche Methoden	4
1.3.	Physiologische Grundlagen der BRETSCHNEIDER-Kardioplegie	13
2.	FRAGESTELLUNG	18
3.	METHODIK	19
3.1.	Kardioplege Lösungen	19
3.1.1.	Zusammensetzung und Wirkungsprinzipien der KPL	19
3.1.2.	Applikationstechnik	25
3.2.	Technik der intermittierenden Koronarischämie	32
3.3.	Allgemeine Behandlungsmaßnahmen	32
3.3.1.	Narkose und Medikation	32
3.3.2.	Herzlungenmaschinen und Oxygenatoren	35
3.3.3.	Temperaturen	36
3.3.4.	Chirurgisches Vorgehen	39
3.4.	Durchführung der Untersuchungen	41
3.5.	Statistische Auswertung	43
4.	ERGEBNISSE	46
	Darstellung der laborchemischen Befunde	46
4.1.	... in den ZL-, HTP- und Vergleichsgruppen	50
4.2.	... aufgeschlüsselt nach Diagnosen	62
4.3.	... aufgeschlüsselt nach Schweregraden	66
4.4.	... aufgeschlüsselt nach Dauer der Aortenabklemmzeit	71
5.	DISKUSSION	77
5.1.	Vor- und Nachteile der kardioplegen Technik	78
5.2.	Vergleich der angewendeten myokardprotektiven Methoden	88
5.3.	Ausblick in die Zukunft	104
6.	ZUSAMMENFASSUNG	107
7.	LITERATURVERZEICHNIS	111
8.	ANHANG	129
9.	DANKSAGUNG	134

Abkürzungen

AAZ	Aortenabklemmzeit
akvD	arterio-koronarvenöse Differenz
ADP	Adenosindiphosphat
art.	arteriell
ATP	Adenosintriphosphat
AV	Aortenklappenvitium
AV+MV	Aorten- und Mitralklappenvitium
BE	Basenüberschuß
BK	Bikarbonat
Ca	Kalzium
DKE	Doppelklappenersatz
E	Extinktion
EKE	Einzelklappenersatz
EKZ	extrakorporale Zirkulation
H	Wasserstoff
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HLM	Herzlungenmaschine
HOCM	hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie
HTK	Histidin-Tryptophan-K-hydrogen-2-oxoglutarat (-Lösung)
HTP	Histidin-Tryptophan (-Lösung)
IKI	intermittierende Koronarischämie
K	Kalium
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzerkrankung
KP	Kardioplegie
KPL	kardioplege Lösung(en)
kv.	koronarvenös
LK 352	BRETSCHNEIDER-Lösung vor der ZL
LV	linker Ventrikel
Mg	Magnesium
MV	Mitralklappenvitium
NYHA	New York Heart Association
P CO_2	Kohlendioxydpartialdruck
PEEP	positiv endexspiratorischer Druck

PKr	Phosphokreatin
$P\ O_2$	Sauerstoffpartialdruck
RL	Ringer-Laktat (-Lösung)
RR	Blutdruck
RV	rechter Ventrikel
SBE	Standard-Basenüberschuß
SBK	Standard-Bikarbonat
SD	Standardabweichung
SEM	Standardabweichung vom Mittelwert
SM	Schrittmacher
VG	Vergleichsgruppe
$\overline{X}$	Mittelwert
ZL	Zwischenlösung

1. EINLEITUNG

1.1 Zum Begriff "Kardioplegie"

Der Begriff "Kardioplegie" läßt sich aus dem Griechischen von kardia = Herz und plägä = schlagen ableiten. Gemeint ist jedoch nicht der physiologische Herzschlag, sondern das plötzliche Sistieren der Herzaktion. Der umgangssprachliche Ausdruck "vom Schlag getroffen" mag uns an die doppelte Bedeutung dieses Wortes erinnern.

In der Herzchirurgie versteht man unter Kardioplegie (KP) im weiteren Sinne den künstlich induzierten, reversiblen Herzstillstand zur Durchführung operativer Eingriffe am offenen Herzen. Im engeren Sinne jedoch wird mit KP oft eine spezielle Methode der Induktion eines solchen mechanischen und elektrischen Herzstillstandes bezeichnet, nämlich die Infusion bzw. Perfusion von Lösungen definierter Zusammensetzungen in das Koronargefäßsystem. Mit dieser speziellen Form der KP beschäftigt sich auch diese Arbeit; und zwar handelt es sich um kardioplege Lösungen (KPL), die von BRETSCHNEIDER entwickelt und modifiziert worden sind.

Die KP ist ein Teilaspekt, jedoch kein Synonym für den Begriff "Myokardprotektion", der als "(letzten Endes stets zeitlich limitierter) Schutz gegenüber den Auswirkungen einer kompletten Myokardischämie" definiert ist (BRETSCHNEIDER, 1). Ein zweiter wesentlicher Gesichtspunkt ist die Hypothermie.

Soll eine bestimmte Methode der kardioplegen Technik in die Klinik eingeführt werden, muß sie viele Ansprüche erfüllen. Einige der wichtigsten sind:

- nicht toxische Lösung (für das Myokard und den Gesamtorganismus)
- schnelle Induktion des Herzstillstandes sowie jederzeitige Reversibilität
- völlige Erschlaffung des Myokards
- einfache Applikationstechnik
- fehlende Wechselwirkung zu anderen verabreichten Substanzen
- Anwendung auch bei stark vorgeschädigten Herzen (Hypertrophie, Koronargefäßsklerose, Myokardvernarbungen)
- bekannte maximale Dauer der Ischämietoleranz bei dieser Methode.

Bei Erfüllung dieser Ansprüche ermöglicht die KP u.a. folgende Vorteile:

- Verringerung ischämiebedingter funktioneller und morphologischer Schädigung des Herzens
- für den Operateur übersichtliches Arbeiten am erschlafften Herzen bei nahezu blutfreiem Operationsfeld unter vermindertem Zeitdruck.

Als Nachteile werden u.a. immer wieder erwähnt:

- Verzögerung des Operationsablaufs
- fehlende Beurteilbarkeit des Klappenspiels und von Veränderungen am Reizleitungssystem
- Gefahr der Überdehnung des Myokards
- mögliche Wechselwirkungen (z.B. Procainwirkung auf den Kreislauf, "Kalziumparadoxon-Phänomen")
- Unsicherheit in der Beurteilung der möglichen Ischämiedauer und der Reversibilität des induzierten Herzstillstandes.

Die Bemühungen um ein suffizientes KP-Verfahren sind nicht neu; sie reichen bereits über 25 Jahre zurück (MELROSE et al., 2). In ihren späteren Modifikationen ist das Prinzip der KP eng verbunden mit den fortschreitenden Erkenntnissen auf dem Gebiete der Herzchirurgie.

Bereits in den 60er Jahren wurden von der Düsseldorfer Arbeitsgruppe verschiedene kardioplege Techniken durchgeführt (PULVER, 3). - Die neue BRETSCHNEIDER-Methode wird seit dem 3. November 1978 in der Chirurgischen Klinik B der Universität Düsseldorf angewendet.

Intraoperative Untersuchungsergebnisse verschiedener Parameter in der postischämischen Phase bei 78 operierten Patienten bilden die Grundlage dieser Arbeit.

1.2 Geschichtlicher Überblick über kardioplege Lösungen und heute gebräuchliche Methoden

Azetylcholin als kardioplegisch wirkendes Agens:

Der Wirkungsmechanismus des Azetylcholins auf das Herz besteht u.a. in einer selektiven Vergrößerung der K^+-Leitfähigkeit der Sinusknoten- und Vorhofzellen. Das führt zu einer Verlangsamung der Schrittmacheraktivität bis hin zum Sinusknotenstillstand (4,5). Die Idee, diese Substanz als kardioplegisch wirkendes Agens einzusetzen, geht auf BJÖRK 1948 (6) zurück. Nachdem Tierexperimente die gute Reanimierbarkeit der mit Azetylcholin behandelten Herzen gezeigt hatten (7,8), fand die erst klinische Anwendung 1956 statt (8-10). Wichtig in der damaligen Zeit - meist noch ohne HLM - war vor allem das seltenere Auftreten von Kammerflimmern im Gegensatz zum K^+-Herzstillstand. Die Anwendung der Hypothermie wurde sehr unterschiedlich gehandhabt. Die hohe Letalität der in der Folgezeit operierten Patienten (30-40 %) führte man auf chirurgisch-technische Probleme zurück, zunächst nicht auf das Azetylcholin. Anfang der 60er Jahre wurden positive Berichte über diese Methode (11,12) selten. Weitere experimentelle Untersuchungen zeigten die deletären Effekte dieser Substanz auf die postischämische Funktionstüchtigkeit, den Herzrhythmus, auf Parenchym- und Metabolitverhalten (4,13-15). Damit verbot sich der weitere Gebrauch des Azetylcholins zu diesem Zweck in der Klinik.

Durch hohen K^+-Gehalt charakterisierte kardioplege Lösungen:

Erhöht man die extrazelluläre K^+-Konzentration, so kommt es über den Mechanismus einer beschleunigten Repolarisation und einer Membrandepolarisation, die letzten Endes das Auslösen eines Aktionspotentials unmöglich macht, zum Herzstillstand (5).

Die Anregungen zur KP mit K^+ gehen auf Arbeiten von RINGER 1883 (16), der den Einfluß verschiedener Elektrolyte auf das Herz untersuchte, sowie von HOOKER 1929 (17) und WIGGERS 1930 (18), die K^+ in das Koronargefäßsystem applizierten, um Kammerflimmern zu beseitigen, zurück. Nachdem LAM et al. 1955 (10) wegen der hohen Inzidenz von Kammerflimmern ihre Versuche schnell wieder aufgaben, wandten sich MELROSE et al. (2) im gleichen Jahr dieser Methode zu. Sie und andere Untersucher erzielten gute Ergebnisse mit einem durch K^+-Zitrat herbeigeführten Herzstillstand im Tierexperiment (19-21, so daß 1955 die klinische Einführung erfolgte (22,23). Man erkannte die Vorteile eines ruhigen und blutleeren Herzens und wendete K^+-Zitrat bei mehreren hundert Patienten an (24-31). Erste Kritiken kamen gegen Ende der 50er Jahre auf, als Experimente das Auftreten von Zellnekrosen, hohen K^+-Verlusten, Rhythmusstörungen und Herzinsuffizienz zeigten (12,13,32-39), während Stoffwechseluntersuchungen zunächst noch die Überlegenheit dieses Verfahrens gegenüber ande-

ren betonten (15, 40-43). Zu Beginn der 60er Jahre ließ dann jedoch der Nachweis schwerster licht- und elektronenmikroskopisch sichtbarer Schädigungen, sowohl im Tierexperiment (11,44-47) als auch beim Menschen (48-50), den Gebrauch in der Klinik nicht mehr zu, obwohl einige Autoren bereits andeuteten, daß nicht das Kaliumion das eigentlich schädigende Agens ist (44,47,49,50).

Erst ab ca. 1974 finden sich in der Literatur wieder positive Berichte über die Anwendung des K^+-Herzstillstandes - jetzt meist mit KCl - , nachdem mehrere Versuchsreihen zur Klärung der früheren Mißerfolge (Zitration, zu hohe K^+-Konzentration) beigetragen hatten (52-55). Nach detaillierten und bis heute ständig wiederholten experimentellen Prüfungen (56-63) benutzen vor allem anglo-amerikanische Zentren Lösungen nach dem Prinzip des K^+-Herzstillstandes, allerdings mit recht unterschiedlichen K^+-Konzentrationen, Lösungszusammensetzungen und Applikationstechniken. Über gute Ergebnisse bei teilweise grossen Patientenkollektiven berichten die entsprechenden Autoren aus den Kliniken in London (64-67), New York (68,69), Los Angeles (70), San Francisco (71,72), Hershey (73) Chicago (74) und andere.

Als wichtige Modifikationen des K^+-Herzstillstandes sind besonders zu erwähnen:

- die in London seit 1974/76 gebräuchliche "St. Thomas-Hospital-Lösung", die von ihrer Zusammensetzung her den

synergistischen Effekt einer erhöhten K^+- und Mg^{++}-Konzentration und den Zusatz von Procain ausnutzt (59-61, 64-67) sowie

- die 1978 von FOLLETTE et al. (75) konzipierte "Kalt-Blut-Kalium"-KP, bei der auf eine kristalloide Lösung ganz verzichtet und statt dessen kaltes Blut mit K^+ angereichert und intermittierend in die Koronararterien perfundiert wird.

Das Hamburger Kardioplegie-Verfahren: Magnesiumaspartat-Procain-Herzstillstand:

Unter den zahlreichen Angriffspunkten des Magnesiumions im Zellstoffwechsel ist in Bezug auf den Mechanismus zur Erzeugung eines künstlichen Herzstillstandes vor allem die Hemmung zweier mit hohem Energieverbrauch verbundener Prozesse zu nennen, einmal die Verdrängung von Kalziumionen und somit die Verhinderung Ca^{++}-abhängiger Kontraktionsvorgänge, zum anderen die Senkung der Na^+/K^+-ATPasen-Aktivität der Membranen (83,84).

Bereits in den 50er Jahren schlugen MERRITT et al. (85), YOUNG et al. (86) und SEALY et al. (87) auf der Suche nach einem guten Kardioplegikum den Mg^{++}-Zusatz zum K^+-Zitrat vor. - Etwa 10 Jahre später arbeitete auch HÖLSCHER mit $MgCl_2$, dem er unter anderem das Lokalanaesthetikum Novocamid zufügte: Diese Lösung zeichnete sich - im Gegensatz zum K^+-Zitrat - durch nur sehr geringe mikroskopische Gewebsveränderungen aus (51,88-90). Auf Grund vielversprechender experimenteller Befunde konzipierte KIRSCH (91)

eine ebenfalls Mg^{++}-haltige Lösung, die unter dem Namen KIRSCH-Lösung (Cardioplegin^{R}) seit 1969 eine weite Verbreitung in der Klinik gefunden hat. Auch sie enthält als Lokalanaesthetikum das Procain, dessen membranstabilisierende Wirkung sich zu der des Mg^{++} addiert.

Experimentelle Untersuchungen (83,84,91-94) sowie Erfahrungsberichte über die klinische Anwendung bei insgesamt weit über 1.000 Patienten liegen unter anderem aus den deutschen herzchirurgischen Zentren in Hamburg (83,93, 95-102), Tübingen (103-107), Berlin (108) und Gießen (109) vor.

Die meisten Autoren fordern jedoch bei stark geschädigtem Herzen und einer Aortenabklemmzeit über 50-60 min die Kombination mit einer weiteren myokardprotektiven Maßnahme, bei Hypertrophie mit der Koronarperfusion, bei Koronararterienstenosen mit lokaler Hypothermie.

BRETSCHNEIDER-Kardioplegie: Natrium- und Kalzium-Entzug, zeitweise Procainzugabe:

Zum Mechanismus dieser Kardioplegieform siehe Kapitel 3.1.1.

BRETSCHNEIDER stellte 1964 in seiner Arbeit "Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie" (110) die wichtigsten für die von ihm vorgeschlagene Form der KP und für die Beurteilung der Güte der Myokardprotektion physiologischen Grundlagen dar. Er konzipierte seine erst KPL nach dem Prinzip des extrazellu-

lären Natrium- und Kalzium-Entzugs bei Procainzugabe. Erste experimentelle Befunde zeigten die Verlängerung der (auch klinisch) tolerablen Ischämiedauer um einen zweistelligen Faktor (111). Weitere Versuchsreihen wurden zunächst aufgestellt, um eine optimale KPL-Zusammensetzung zu finden (112-115). Einen Überblick über die wichtigsten Modifikationen der BRETSCHNEIDER-Lösungen und ihren ungefähren Anwendungszeitraum gibt Tab. 1. Nicht erwähnt in dieser Tabelle ist die Lösung LK 352, die ohne die Mitarbeit von BRETSCHNEIDER und seiner Arbeitsgruppe entstand.

Neben den Lösungszusammensetzungen wechselten auch die Applikationstechniken. Als Beispiel sei die sog. "Infusions-Kardioplegie" von SØNDERGAARD angeführt (116-121): Bei dieser Methode wird das Herzkranzsystem zunächst mit 1.000 ml eines sehr kalten Blut-Glukose- bzw. Blut-Mannit-Gemisches perfundiert, bevor 500 ml der eigentlichen KPL infundiert werden, die im wesentlichen der Lösung 2 entspricht.

mmol/l	Lösung 1 1964-66	Lösung 2 1967-76	ZL 1976-80	HTP ab 1979	HTK ab 1981
Na^+	5	12	15	15	15
K^+	5	7	10	10	10
Mg^{++}	1	1	1	5-8	9
Cl^-	21	28	27	50-54	58
Procain	11	7	-	-	-
Glukose	5,5	-	-	-	-
Mannit	263	245	245	20-60	20
Histidin·HCl	-	-	-	15	16
Histidin	-	-	-	150-180	170
Tryptophan	-	-	-	2	2
Kalium-hydrogen-2-oxoglutarat	-	-	-	-	1
pH (25°C) ca.	7,4	7,4	7,2	7,2	7,2
Osmolalität (in mosm/kg) ca.	300	300	290	290	290

Tab. 1: Zusammensetzung und ungefährer Zeitraum der Anwendung der wichtigsten Modifikationen der KPL nach BRETSCHNEIDER

Zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen vermochten bislang die Vorteile dieser Form der Myokardprotektion zu unterstreichen:

BONHOEFFER et al. (122,123) beschrieben die Verminderung

des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, die sie als effektive Senkung des Energieumsatzes des Herzens interpretierten. Besonders KÜBLER sowie SPIECKERMANN et al. (115,124-130) beschäftigten sich mit dem Verhalten der energiereichen Phosphate, der einzelnen Glykolyseschritte und der beteiligten Enzyme. PAULUSSEN et al. (131), SPIECKERMANN (132) und HÜBNER (133) fanden eine gute Korrelation zwischen diesen metabolischen Parametern und mikroskopischen Befunden. REIDEMEISTER et al. (134-137) untersuchten mehrmals die Wirkungen der KP auf das Reizleitungssystem des Herzens und fanden niemals schwerwiegende Alterationen. Dem Einfluß der Narkoseart widmeten SPIECKERMANN et al. (138,139) wiederholt ihre Aufmerksamkeit: Unter Halothannarkose bzw. Neuroleptanalgesie zeigten die Herzen eine bessere Ischämietoleranz als nach Anwendung von Barbituraten. Auf der Suche nach einem klinisch brauchbaren Parameter für die aktuelle Ischämietoleranz wandten sich insbesondere KNOLL et al. (118) und LOHR et al. (140) der epimyokardialen pH-Messung zu: Obwohl Experimente diesen Parameter als durchaus geeignet erscheinen ließen, scheiterte seine klinische Anwendung an technischen Schwierigkeiten und der fraglichen Übertragbarkeit des sog. "kritischen pH-Wertes" vom Tier auf den Menschen; in neuerer Zeit gewinnen solche pH-Messungen aber wieder an Bedeutung (1,141).

Erste klinische Erfahrungsberichte lagen bereits in den 60er Jahren vor: SØNDERGAARD et al. (142) haben die

BRETSCHNEIDER-KP bereits 1964 und REIDEMEISTER et al. (135) 1966 in die Herzchirurgie eingeführt. Über gute Erfolge bei dieser Form der Myokardprotektion und bei Aortenabklemmzeiten weit über eine Stunde berichteten in den folgenden Jahren ebenso ALTHAUS et al. (116), REIDEMEISTER et al. (137), NORDBECK et al. (117), KNOLL et al. (143), SØNDERGAARD et al. (120) und VOLKMER et al. (144). Neben dem klinischen Aspekt gestatteten auch mikroskopische Untersuchungen eine Aussage über die gute myokardprotektive Wirkung. Die Indikationen umfassen nahezu alle Arten der operativ korrigierbaren Herzvitien (116,137). Bis zum heutigen Zeitpunkt ist diese Form der KP bei weit über 2.000 Patienten an mehreren deutschen Herzzentren - vor allem Göttingen, Gießen, München, Essen, Köln, Bonn und Düsseldorf - angewendet worden.

Es ist zweifellos berechtigt, heute von konkurrierenden myokardprotektiven Verfahren zu sprechen; im wesentlichen sind darunter Lösungen von BRETSCHNEIDER und KIRSCH sowie die verschiedenen Methoden des K^+-Herzstillstandes zu verstehen. In mehreren tierexperimentellen Versuchsanordnungen wurde in den letzten Jahren versucht, die Über- oder Unterlegenheit einer dieser Lösungen herauszustellen, teilweise mit unterschiedlichen Ergebnissen: Während FRANZ et al. (145), HÜBNER et al. (133), HÜGEL et al. (146), PREUSSE et al. (147), HIRCHE et al. (148) und ISSELHARD et al. (149-151) große Vorteile der BRETSCHNEIDER-Methode aufzei-

gen konnten, wurden diese Beobachtungen vor allem von JYNGE et al. (152,153) nicht bestätigt.

Eine detaillierte Übersicht über myokardprotektive Verfahren findet sich in der Dissertation "Methoden der Myokardprotektion unter besonderer Berücksichtigung spezieller kardiopleger Lösungen im Rahmen der Herzchirurgie mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation" von DILTHEY (154).

1.3. Physiologische Grundlagen

Setzt man das Herz einer Ischämie aus, so lassen sich die ablaufenden funktionellen Veränderungen des Arbeitsmyokards, das gegenüber dem Reizleitungssystem empfindlicher auf einen O_2-Mangel reagiert (110), in drei Phasen einteilen:

Wiederbelebungszeit
- Überlebenszeit
  - Phase 1: störungsfreies Intervall
  - Phase 2: abnehmende Funktion
  - Phase 3: aufgehobene Funktion

Da im Organismus eine enge Verknüpfung von Funktion - Stoffwechsel - Struktur besteht, lassen sich analoge biochemische und (hier nicht weiter betrachtete) morphologische Äquivalente definieren, aus denen man in etwa die Energiesituation beurteilen kann (155). - In der ersten, nur wenige Herzschläge, d.h. einige Sekunden andauernden Phase der unveränderten Funktion bezieht das Herz seine Energie aus vorhandenen O_2-Reserven: aus physikalisch gelöstem O_2 (bei Luftatmung etwa

0,8 Vol%) (110) und aus an Myoglobin gebundenem O_2 (ca. 0,6 Vol%) (124). In der zweiten Phase der abnehmenden Funktion über einige Minuten kommt es zu einem raschen Abbau des PKr und beim Überschreiten des kritischen P O_2 im Gewebe < 5 mmHg (127,156) durch den PASTEUR-Effekt zur anaeroben Glykolyse. Der anschließende langsame Abfall des ATP kennzeichnet den Beginn der dritten Phase, die der Zeit bis zur irreversiblen Schädigung entspricht und Minuten bis Stunden dauert. Phase 1 und 2 werden zur Überlebenszeit, Phase 1 bis 3 zur Wiederbelebungszeit zusammengefaßt (110).

Die anaerobe Energiebereitstellung ist niemals ausreichend (110,155,157): Sie vermag nur 65 - 70 % des Energiebedarfs zu decken, davon 75 - 80 % durch Glykolyse. Mit zunehmender Ischämiebelastung kommt es ferner zu einer Vergrösserung des Energiedefizits durch azidotische Selbsthemmung des EMBDEN-MEYERHOF-Weges. Der hauptsächlich limitierende Schritt ist die Phosphofruktokinase-Reaktion durch fehlendes ATP zur Phosphorylierung von Fruktose-6-Phosphat (125,127,128). Auf keinen Fall sind die Glykogenreserven der begrenzende Faktor (110). Der anaerobe Energiebedarf, der nötig ist

- zum Aufrechterhalten des Basismetabolismus
- für den Metabolismus an der äußeren Membran
- für den des kontraktilen Systems (größter Energiebedarf!)
- für die Inaktivierung von Kalziumionen

setzt sich also zusammen aus anaerobem Energieumsatz plus Zunahme des Energiedefizits (110,121).

Bei in jedem Fall insuffizienter Glykolyse kommt es zum Angriff weiterer, gewöhnlich nicht physiologischer Energiereserven: Die zellulären energiereichen Phosphatverbindungen werden verbraucht (127,157). Dabei scheint das zuerst betroffene Phosphokreatin-Kreatin-System, das über die Kreatinkinase-Reaktion mit ca. 5 - 10 % des ATP-ADP-Systems in Verbindung steht, eine Art Reserve darzustellen, die kurzfristige ATP-Konzentrationsschwankungen aufzufangen vermag (127). Bei anhaltender Ischämie ist dieses System jedoch rasch erschöpft, so daß es zum stufenweisen Abbau des ATP kommt. Der ATP-Gehalt der Zellen ist aber für die Wiederbelebbarkeit entscheidend (121,157). Als Maß für die Überlebenszeit des Herzens hat man deshalb einen PKr-Gehalt von mindestens 3 µMol/g (der Normalwert für das Hunde- und menschliche LV-Myokard liegt bei ca. 6 - 14 µMol/g (127)) und für die Wiederbelebungszeit einen ATP-Gehalt (normalerweise bei ca. 4 - 8 µMol/g (127)) von 4 µMol/g angegeben (115,118,130). In der Klinik sollte allerdings aus Sicherheitsgründen immer eine Grenze von 5,5 µMol/g ATP eingehalten werden (155). Die Zeitdauer bis zum Erreichen dieser kritischen Werte wird als t-PKr bzw. t-ATP bezeichnet (115).

Ein weiterer definierter Wert, um die Grenze der "praktischen" Wiederbelebungszeit, d.h. mit einer klinisch akzeptablen Erholungsphase von ca. 30 min (im Gegensatz zur "theoretischen" Wiederbelebungszeit mit im Prinzip unendlicher Erholungsphase) abzuschätzen, ist der sog. "kritische pH-Wert" (teilweise intra-, teilweise epimyokardial

gemessen), der bei ca. 6,2 liegt, in der Klinik jedoch niemals 6,4 unterschreiten sollte (1,121).

Glykolyse und Abfall der energiereichen Phosphate hängen insofern miteinander zusammen als eine langsame Glykolyse mit einem langsamen Abbau der Phosphate korreliert (110).

Beendet man die myokardiale Ischämiebelastung innerhalb der Überlebenszeit, so erfolgt eine schnelle funktionelle Erholung, der biochemisch eine innerhalb einiger Minuten ablaufende Resynthese des zerfallenen PKr entspricht (127). Dehnt man den O_2-Mangel bis zur dritten Phase aus, so benötigt das Herz zum Wiedererlangen der vollen Funktion einen unterschiedlich langen Zeitraum in Abhängigkeit vom Ausmaß des erfolgten ATP-Abbaus. Das ATP wird in einer schnellen Phase aus Abbauprodukten nicht über das Adenosin hinaus resynthetisiert. Daran schließt sich eine zweite, eventuell Tage andauernde Phase der de-novo-Synthese an, wenn ein Abbau über das Adenosin hinaus erfolgt ist, welches die Zelle verlassen kann und damit zur direkten Resynthese verlorengeht (157).

Bei nahezu allen myokardprotektiven Verfahren spielen sich nicht prinzipiell andere Abläufe ab als bei reiner Ischämie. Vielmehr kommt es zu einer Art "Zeitlupeneffekt" dieser Vorgänge einschließlich der morphologischen Veränderungen (132).

Zwei wesentliche Gesichtspunkte, eine Verlangsamung der ischämiebedingten Schädigung zu erreichen, bestehen in einer (110)

- Vergrößerung der Energiereserven
- Senkung des Energiebedarfs.

Vielfache Versuche zur Erhöhung der präischämischen O_2-Reserven, des PKr- und ATP-Gehaltes sowie Verbesserung der Glykogenreserven sind unternommen worden (127). Die erzielten Erfolge sind allerdings gering im Vergleich zur effektiven Senkung des Energiebedarfs, was bis zum Faktor 100 (gegenüber dem arbeitenden Herzen) möglich ist (132,155). Hypothermie und künstlich induzierter Herzstillstand bei Herzoperationen sind an erster Stelle zu nennen. Die den Herzstillstand erzeugenden Substanzen sollen dabei alle energieverbrauchenden Prozesse - vor allem die des kontraktilen Systems, aber auch Ionengradienten an den Membranen - reduzieren. Auf welche Weise das beim Natrium- und Kalzium-Entzugs-Herzstillstand nach BRETSCHNEIDER verwirklicht ist, wird in Kapitel 3.1.1. näher erläutert.

Die Effektivität dieser Methode läßt sich durch zwei, allerdings tierexperimentell gewonnene Zahlenangaben belegen:

- Mit Hilfe der gepufferten KPL gelingt im Experiment eine Senkung des O_2-Verbrauchs als Maß für den Energiebedarf von ca. 10 ml/min x 100 g bei schlagendem Herzen (156) und ca. 5 ml/min x 100 g bei flimmerndem Herzen (122) auf 0,43 ml/min x 100 g bei dieser Stillstandsmethode bei 25°C (121,158).
- Die t-ATP-Dauer läßt sich gegenüber der reinen Ischämie bei 35°C von 10 auf 100 Minuten und bei 15°C von 60 auf 600 Minuten ausdehnen (147,159).

2. FRAGESTELLUNG

Seit ihrer Einführung im Jahre 1964 haben die kardioplegen Lösungen nach BRETSCHNEIDER eine Reihe von Änderungen hinsichtlich ihrer Zusammensetzung (und Applikationsmethode) auf Grund neuer experimenteller Ergebnisse erfahren.

Die Effektivität von zwei neuen Modifikationen - der ungepufferten sog. Zwischenlösung und der Histidin-Tryptophan-gepufferten Lösung - soll in dieser klinischen Studie überprüft werden.

Dazu wurden bei zwei Patientengruppen intraoperativ eine Reihe laborchemischer Parameter nach Anwendung beider kardiopleger Lösungen analysiert und einem weiteren Kollektiv gegenübergestellt, das in herkömmlicher Weise mit Hilfe der intermittierenden Koronarischämie, z.B. beim Mitralklappenersatz, operiert wurde.

3. METHODIK

3.1. Kardioplege Lösungen

3.1.1. Zusammensetzung und Wirkungsprinzipien der KPL nach BRETSCHNEIDER

Der Hauptwirkungsmechanismus der von BRETSCHNEIDER entwickelten KPL beruht auf dem Prinzip des Herzstillstandes durch Natrium- und Kalzium-Entzug, dessen Einleitung durch die Zugabe von Kaliumionen unterstützt wird.

Die exakten Zusammensetzungen der in dieser Studie verwendeten KPL gibt Tab. 2 wieder.

Der Wirkungsmechanismus der ungepufferten Zwischenlösungen (ZL) und der Histidin-Tryptonphan-gepufferten Lösung (HTP) läßt sich wie folgt beschreiben (160):

Durch die mehrminütige Perfusion des Herzkranzgefäßsystems mit der KPL soll das Blut ausgewaschen und die Ionenkonzentrationen des Extrazellulärraumes in etwa denen der KPL angeglichen werden. Dabei gelten folgende Ionenkonzentrationen als erstrebenswert:

Um das Entstehen von Aktionspotentialen zu verhindern, muß die extrazelluläre Na^+-Konzentration auf 1/10 der Norm reduziert werden. Da jedoch diese Senkung des Na^+-Gehaltes zu einem kompensatorischen Einstrom von Ca^{++} in die Zelle führt und dadurch der Zellstoffwechsel aktiviert wird, muß ebenfalls der extrazelluläre Ca^{++}-Gehalt vermindert werden, und zwar auf 1/100 der Norm. Während die beschriebene Senkung der Na^+-Konzentration bei der Herstellung der

KPL ohne Schwierigkeiten zu verwirklichen ist, würde die Zugabe solch einer geringen Menge an Ca^{++} in der Praxis zu Problemen führen; deshalb sind die Lösungen Ca^{++}-frei. Reste von Ca^{++}, welchem eine außerordentlich bedeutende Rolle bei der Erhaltung von Membranintegritäten zugesprochen wird, verbleiben ohnehin bei der vorgeschriebenen Applikationstechnik im Myokard, an Membraneiweißkörper gebunden. Darüber hinaus enthalten die "Ca^{++}-freien" KPL stets Spuren dieser Substanz.

Die K^+-Konzentration der KPL muß einen Kompromiß zweier gegenteiliger Effekte darstellen: Eine zu hohe extrazelluläre K^+-Konzentration aktiviert auf der einen Seite den Zellstoffwechsel über ein "Anheizen der aktiven Ionenpumpe"; ein zu gering eingestellter extrazellulärer K^+-Gehalt führt auf der anderen Seite zu intrazellulären K^+-Verlusten. Solch eine "Kompromiß-Konzentration" liegt bei 7 - 10 mmol/l der KPL. Diese leicht erhöhte Konzentration führt zu einer Depolarisation der Zellmembran (und zu einer schnelleren Repolarisation) und unterstützt somit das Ausbleiben von Aktionspotentialen.

Den Mg^{++}-Ionen werden vielfache Wirkungen zugeschrieben: Da sie Ca^{++} aus seiner Ca^{++}-Eiweißverbindung verdrängen, sind sie an der Aufrechterhaltung der Membranstabilität beteiligt. Gleichzeitig verhindern sie, daß - bei Abfall des pH-Wertes - Ca^{++} aus diesen Eiweißverbindungen freigesetzt wird und somit verfrüht den Stoffwechsel aktiviert. Weitere günstige Einflüsse des Mg^{++} bestehen in seiner Ver-

Lösung	ZL	HTP			
Charge		I	II	III	IV
mmol/l					
Na^+	15	15	15	15	14
K^+	10	10	10	8	7
Mg^{++}	1	5	5	8	8
Cl^-	27	50	50	54	52
Mannit	245	60	50	20	20
Histidin·HCl	-	15	15	15	15
Histidin	-	150	150	180	180
Tryptophan	-	2	2	2	2

Im Handel erhältlich über die Dr. F. Köhler-Chemie GmbH., D-6146 Alsbach

Tab. 2: Zusammensetzungen der in der Düsseldorfer Klinik angewendeten KPL nach BRETSCHNEIDER

minderung der Thrombozytenaggregation, in der Beeinflussung der Blutgerinnung und in seiner vasodilatatorischen Wirkung. Zu hoch dosiert kann es jedoch die Membranpermeabilität einschränken; infolge dessen könnte die Ausspülung von H^+ und Laktat aus der Zelle behindert werden.

Das Ziel der KP, den Energiebedarf des Herzens weitgehend zu reduzieren, wird somit durch ein schnelles Herbeiführen eines vollständigen, diastolischen Herzstillstandes durch Natrium-Entzug und Kalium-Zugabe und dessen Aufrechterhal-

tung durch elektro-mechanische Entkoppelung bei Kalzium-Freiheit der Lösung (und Magnesium-Zugabe) verwirklicht. Diese Methode des Stillstandes ermöglicht dessen jederzeitige Aufhebung durch Normalisierung der Ionengleichgewichte, wie sie bei Wiederfreigabe der Koronardurchblutung stattfindet.

Cl-Ionen werden allen Kationen zum Ausgleich der elektrischen Ladungen beigegeben. Das K x Cl-Produkt, welches intra- wie extrazellulär ca. 500 mmol/l betragen soll, ist hierbei von Wichtigkeit: Wird es auf einer Seite der Membran verändert, so kommen kompensatorisch Ionenströme in Gang, die sofort den Energieverbrauch erhöhen.

Osmolalität: Etwa 1/3 der osmotisch wirksamen Substanzen wird durch die Ionen gebildet. Der Rest wird in Form von Puffer-Aminosäuren und Mannit zugesetzt, um eine physiologische Osmolalität von ca. 290 mosm/kg zu erreichen. Die häufig geforderte Hyperosmolalität einer KPL erscheint auf Grund tierexperimenteller Erfahrungen nicht gerechtfertigt. Bei Anwendung der BRETSCHNEIDER-Lösungen wurde niemals ein Myokardödem beobachtet. Außerdem führt eine extrazelluläre Hyperosmolalität zwangsläufig durch Wasserentzug zu einem Anstieg der intrazellulären Elektrolytkonzentrationen, u.a. auch des Ca^{++}, und damit auch zu einer Steigerung des Energiebedarfs. Die t-ATP-Zeit wird bei Erhöhung der Osmolalität im Experiment um ca. 20 % verkürzt (161).

Die Viskosität der KPL beträgt bei 25°C 1,1 - 1,2 cP.

Der O_2-Gehalt entspricht bei 37°C ca. 0,6 Vol% und somit 160 - 180 mmHg. (Während der Perfusion mit KPL befindet

sich also das Herz noch in einer Phase der aeroben Energiegewinnung, da dieser O_2-Gehalt den Bedarf des Myokards decken kann!)

Der pH-Wert der Lösungen liegt bei 25°C bei 7,2. Bei der Verwendung von Puffersystemen ist es notwendig, den pH-Wert der KPL so einzustellen, daß die Differenz zwischen deren pH- und dem aktuellen pH-Wert nicht größer als 1 pH-Einheit ist, da mit zunehmender pH-Differenz die Pufferkapazität exponentiell abnimmt. Hinzu kommt, daß das Herz grundsätzlich eine leichte Azidose besser verträgt als eine Alkalose.

Puffer: Um eine Selbsthemmung der Glykolyse durch Ansäuerung zu vermeiden bzw. zu verzögern, gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten:

- die Ausspülung des Laktats, z.B. durch häufige Reperfusionen mit KPL
- die Zugabe von geeigneten Puffersubstanzen zur Lösung.

Da der erste Weg zu zeitaufwendig während eines Operationsablaufs ist, wird der zweite bei der Zusammensetzung der HTP-Lösung beschritten. Dieses Aminosäurengemisch haben BRETSCHNEIDER et al. (162)1975 vorgeschlagen. Es erfüllt alle an einen zu diesem Zwecke verwendbaren Puffer gestellten Anforderungen (155,163,164):

- gute Verträglichkeit und Löslichkeit
- günstiger pK-Wert in Relation zum normalen und kritischen intramyokardialen pH-Wert.

Die Wirkungen kommen jedoch nur bei Kombination dieses Puffers mit dem oben dargestellten Prinzip der KPL zur Geltung, weil allein dieses folgende, die Effektivität der Pufferkapazität beeinflussende, Voraussetzungen erfüllt:

- Schaffung eines möglichst großen Extrazellulärraumes (nur der ist Pufferraum!) und komplette Äquilibrierung des Puffers
- Beeinflussung der Zellmembran in Richtung einer günstigen Permeabilität für H^+-Ionen und Laktat
- Bereitstellung eines möglichst großen osmotischen Bereichs für den Puffer bei Erhaltung einer annähernd normalen Gesamtosmolalität.

Obwohl in der Düsseldorfer Klinik keine KPL mit Procainzusatz verwendet wurde, folgen einige Anmerkungen zu dieser Substanz, die bis in die 70er Jahre in den BRETSCHNEIDER-Lösungen enthalten war. Ihr Zusatz gewährt folgende Vorteile (155):

- schnellerer Eintritt des Herzstillstandes
- 25 % längere Ischämietoleranz
- maximale, sofort einsetzende Koronargefäßdilatation.

Aus heutiger Sicht überwiegen jedoch z.T. gravierende Nachteile, die zum Verzicht des Procains als Bestandteil der KPL geführt haben (155,163):

- Procain erschwert die H^+- und Laktatpermeation aus der Zelle.
- Es kann bei längerer Perfusion bzw. häufiger Reperfusion zu toxischen Wirkungen auf das Reizleitungssystem mit der

Gefahr postoperativer Rhythmusstörungen kommen.

- Procain führt den Herzstillstand evtl. so schnell herbei, daß die erwünschte Wirkung einiger Kontraktionen für eine homogene Äquilibrierung nicht mehr ausgenutzt werden kann.

Selbst bei Infragestellung der beiden letztgenannten Punkte verbietet alleine der Pufferzusatz die gleichzeitige Anwendung von Procain in der KPL. In anderen KPL, z.B. der "St. Thomas-Hospital-Lösung", ist Procain als membranstabilisierendes Agens weiterhin enthalten (61,64).

3.1.2. Applikationstechnik

Die KPL wird in 1-Liter-Infusionsflaschen gebrauchsfertig geliefert und im Kühlschrank gekühlt.

Das von unserer Arbeitsgruppe verwendete Perfusionssystem (165) ist folgendermaßen zusammengesetzt (Abb. 1): Jeweils zwei der in der Regel 4 (1) vorbereiteten, je mit einer Tropfkammer (2) versehenen Flaschen werden über ein Y-Stück des PVC-Schlauchstückes (BENTLEY, 6 mm Ø) (3) miteinander verbunden. Die Flüssigkeit wird durch Mikrofilter (4) geleitet und, nachdem eine Temperatursonde (5) den Kältegrad der Lösung gemessen hat, schließlich 2 getrennt fluß- und druckgesteuerten Rollerpumpen (6), die an der HLM untergebracht sind, zugeführt (das Schlauchsystem innerhalb der Pumpe besteht aus Silikon = Silastic^{R}). Im Nebenschluß zur Perfusionslinie zum Herzen des Patienten wird über 2 Steigrohre der Druck gemessen und an 2 Manometern (7) angezeigt.

Perfusion in die Aortenwurzel: Bei allen operativen Eingriffen, die eine Eröffnung der Aorta ascendens nicht erfordern, wird während der Abkühlphase an der Vorderwand der klappennahen Aorta eine Tabaksbeutelnaht gelegt. An dieser Stelle wird vor Querabklemmung die Aorta ascendens mit einer speziellen Perfusionskanüle (Abb.2, oben) punktiert, um sofort nach Unterbrechung der Koronarzirkulation mit der kalten Perfusion beginnen zu können. Zusätzlich wird zur exakten Perfusionsdruck-Kontrolle die Aorta klappennah mit einer Druckmeßkanüle punktiert und der Druck fortlaufend registriert.

Selektive Perfusion in die Koronararterien: Erfordert die geplante operative Korrektur ein Eröffnen der Aortenwurzel, so wird das Perfusionssystem mit zwei besonderen Metallkanülen (Abb. 2, unten) verbunden. Nach Aortenabklemmung und zügiger Eröffnung der Aortenwurzel werden diese Kanülen in die Koronarostien eingeführt und während der Perfusion dort vom Operateur gehalten. Die Form der Kanülen mit ihrer zweifachen Abwinkelung, die darüber hinaus für die rechte und linke Herzkranzarterie unterschiedlich ist, soll das Einführen und Halten erleichtern. Die kugelige Auftreibung vor den Öffnungen erlaubt eine komplette Abdichtung des Gefäßvolumens und verhindert somit einen Rückfluß der KPL in die Aorta. Die Kanülen dürfen nur eben in die Ostien eingeführt werden: Damit wird verhindert, daß frühzeitig abgehende Äste verlegt werden. Außerdem sollen Verletzungen der Gefäßintima vermieden werden. Am distalen Ende sind die Kanülen mit 4 kleinen seitlichen und einer

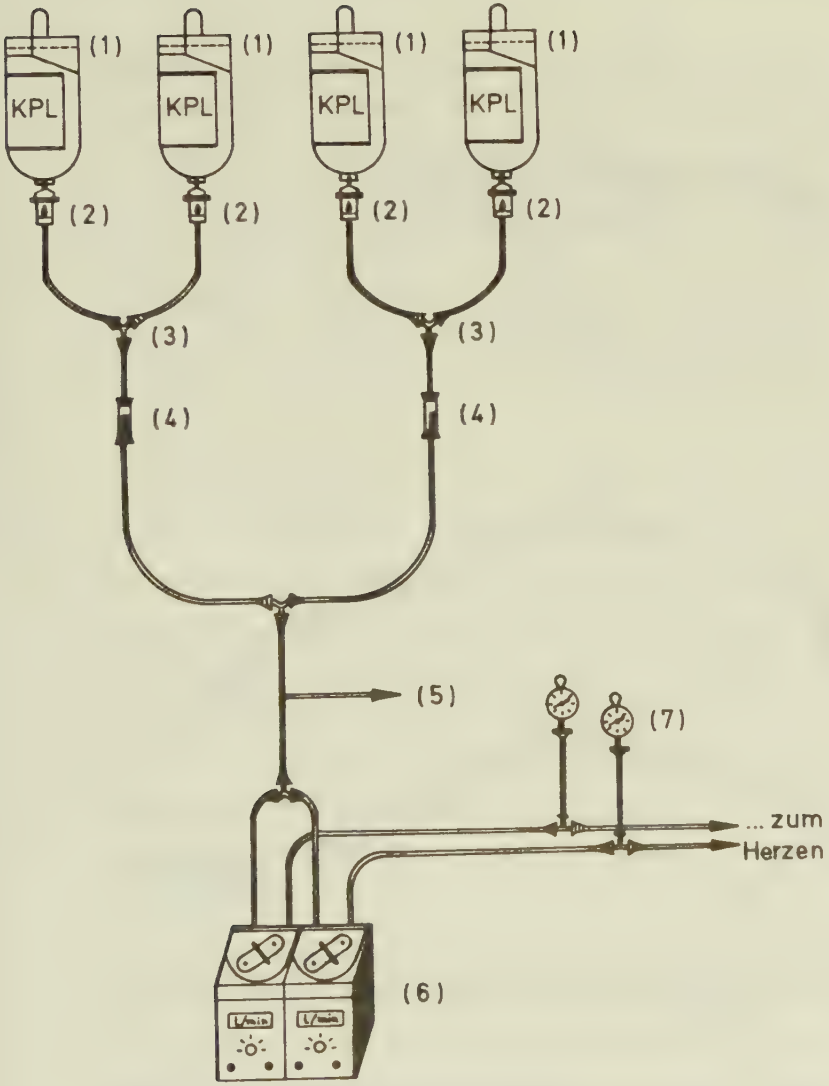

Abb. 1: Schematische Darstellung des kardioplegen Perfusionssystems (Bedeutung der Zahlen siehe Text)

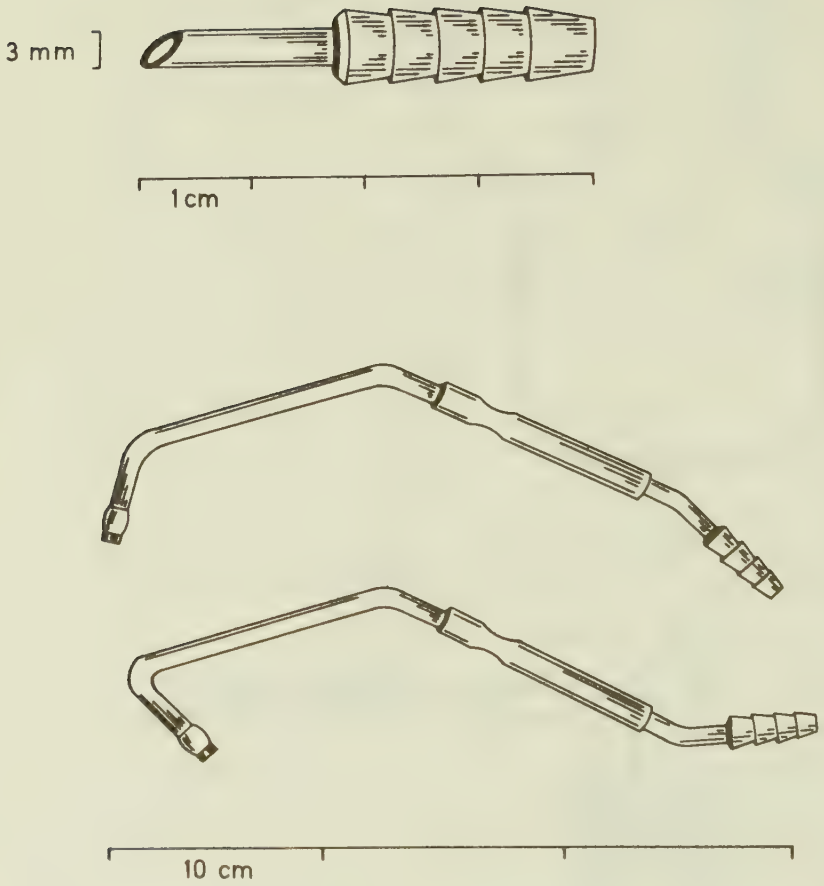

Abb. 2 oben: Kanüle zur kardioplegen Perfusion in die Aorta ascendens

unten: Kanülen zur selektiven Perfusion in beide Koronarostien (die obere Kanüle ist zur Perfusion der linken, die untere zur Perfusion der rechten Koronararterie gedacht)

endständigen Öffnung versehen. Zur Perfusion stehen 3 Kanülengrößen zur Verfügung. - Auch bei dieser Perfusionstechnik ist eine Druck- und Volumenkontrolle gegeben.

Nach Passage des Herzkranzsystems wird die KPL auf der venösen Seite abgesaugt und verworfen (bei abgestellter Linksdrainage). Zur Unterstützung der lokalen Abkühlung des Herzens verbleibt die austretende KPL zunächst im Perikard, so daß das Herz vollständig in kalter Lösung liegt.

Zu Beginn der Perfusion soll ein koronarer Perfusionsdruck von 80 bis 100 mmHg aufrechtgehalten werden, bis ein völliger Herzstillstand eingetreten ist. Danach wird der Druck für die restliche Perfusionsdauer auf ca. 40 mmHg gesenkt. Im Falle von bekannten Koronargefäßstenosen und/oder ausgeprägter Hypertrophie wird der Druck höher gefahren (50 bis 60 mmHg). Ein steigendes Perfusionsvolumen bei konstantem Perfusionsdruck (siehe Abb. 3) zeigt eine Abnahme des Koronargefäßwiderstandes und damit eine Erschlaffung des Myokards an.

Zur ausreichenden Abkühlung des Herzens auf die erwünschte Temperatur vom 10 - 15^{o}C und zur Äquilibrierung des Extrazellulärraumes - vor allem des Interstitiums - wird das Herz eines Erwachsenen in Abhängigkeit vom Gewicht des Myokards mit einem Volumen von 2.000 - 4.000 ml KPL perfundiert. Bei den vorgegebenen Drücken ergibt sich daraus eine Perfusionsdauer von 8 - 10 min. Bei Säuglingen ist ein Perfusionsvolumen von etwa 500 ml erforderlich. Das ent-

spricht einem Koronarfluß von ca. 7 ml/g Herzfeuchtgewicht beim Erwachsenen und ca. 10 ml/g beim Säugling.

Eine Reperfusion mit 1.000 - 2.000 ml kalter KPL für ungefähr 3 - 6 min ist nötig,

- sobald größere Mengen Blut in den Koronargefäßen auftreten, die einen erheblichen extrakoronaren Kollateralfluß anzeigen
- sobald elektrische und/oder mechanische Aktivitäten der Ventrikel sichtbar werden

und empfehlenswert

- nach 30 - 45 min Ischämie, vor allem bei schwer vorgeschädigten Herzen oder wenn eine längere Ischämiephase (über 60 min) zu erwarten ist.

Vor Wiederfreigabe der Koronardurchblutung wird der Systemperfusionsdruck auf ca. 40 - 50 mmHg gesenkt und nach 1 - 2 min wieder auf den Normaldruck angehoben. Dadurch sollen perfusionsdruckbedingte Schäden des völlig erschlafften Myokards durch das einströmende Blut vermieden werden. Gewöhnlich treten Herzaktionen innerhalb weniger Sekunden bis zu 4 Minuten auf. Im Falle von Kammerflimmern wird frühestens nach 3 - 5 Minuten das Herz mittels Elektroschock (10 - 50 Ws) defibrilliert.

Die sich anschließende Reperfusionsphase mit schlagendem, jedoch völlig entlastetem Herzen soll mindestens 15 min, in Fällen mit stark vorgeschädigten Herzen bis zu 30 min andauern. Durch anschließende Eröffnung der Hohlvenendrosseln übernimmt das Herz partiell wieder Pumparbeit.

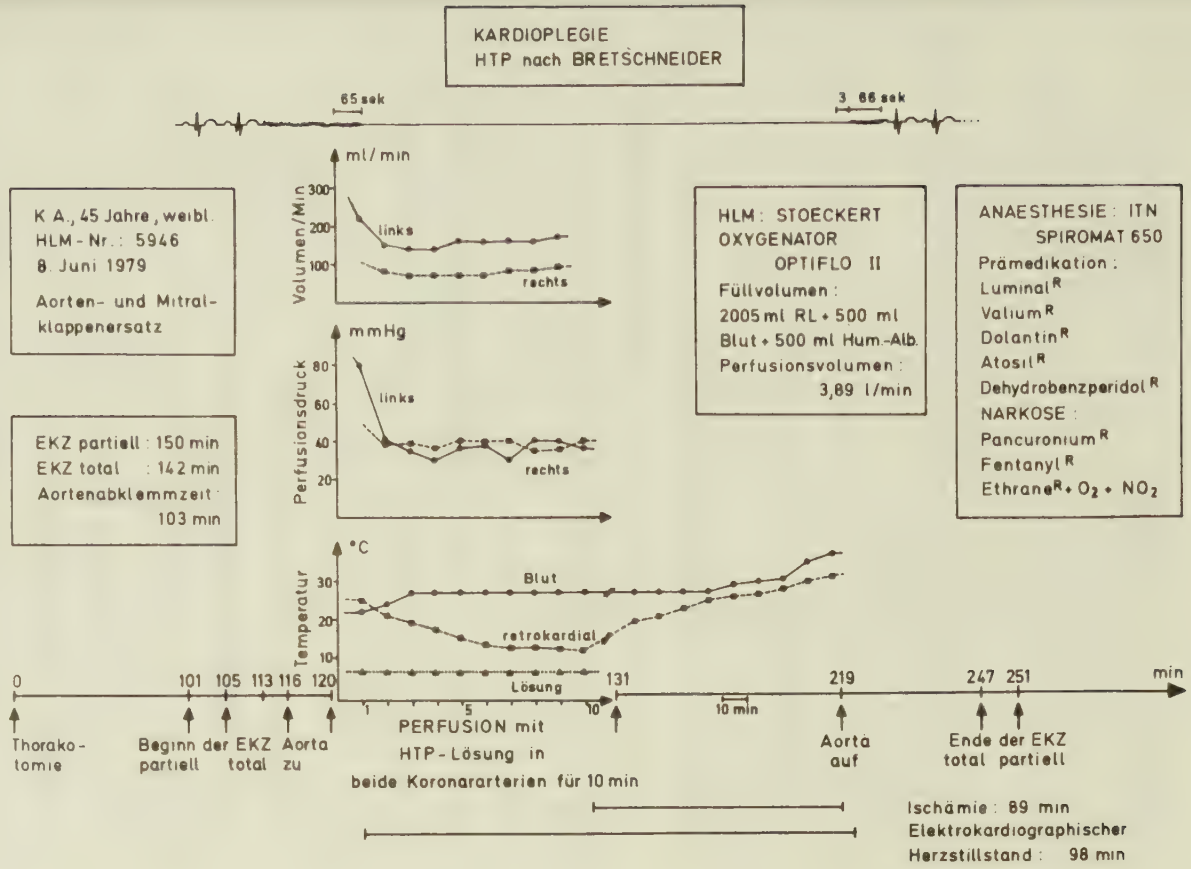

Abb. 3: Operationsverlauf einer in Kardioplegie durchgeführten Operation

Unter diesen Bedingungen wird je nach Schwere der Erkrankung bzw. des Herzfehlers bis zu 45 - 60 min insgesamt reperfundiert, auf jeden Fall bis zum Erreichen einer Rektaltemperatur von 34°C. Dann erfolgt das schrittweise Abgeben von der EKZ unter Kontrolle des linken Vorhofdruckes; das Herz muß dann in der Lage sein, die Pumparbeit vollständig zu übernehmen.

Der Operationsablauf einer in KP durchgeführten Operation ist beispielshaft in Abb. 3 wiedergegeben.

3.2. Technik der intermittierenden Koronarischämie

Bei der intermittierenden Koronarischämie (IKI) wird unter Hypothermiebedingungen nach einer Blutperfusion von < 27°C über mindestens 5 min die Aorta ascendens für 15 bis maximal 20 min abgeklemmt, ein Teil der Korrektur des Vitiums ausgeführt und dann die Koronarzirkulation wieder für mindestens 5 min freigegeben. Dieser Vorgang kann wiederholt werden.

3.3 Allgemeine Behandlungsmaßnahmen

3.3.1 Narkose und Medikation

Bei erwachsenen Patienten:

Prämedikation:

- Vorabend der Operation: 10 mg Diazepam (Valium^{R}) + 0,2 mg Phenobarbital (Luminal^{R}) per os
- 2 Stunden präoperativ: 10 mg Diazepam per os
- 1 Stunde präoperativ : 1 - 2 mg/kg KG Pethidin

(Dolantin^{R}) + 0,05 - 0,1 mg/kg KG Droperidol (Dehydrobenzperidol^{R}) + 1 mg/kg KG Promethazin (Atosil^{R}) i.m.

Narkoseeinleitung: 0,01 - 0,015 mg/kg KG Fentanyl (Fentanyl^{R}) 1.v.

Narkoseaufrechterhaltung: Sauerstoff/Lachgas 1/1 (bei Einleitung und Ausleitung entsprechend höhere Sauerstoffkonzentrationen) + 1,0 - 1,5 Vol% Fluothane (Ethrane^{R}) per inhalationem

Narkoseausleitung: durch Absetzen der Narkotikazufuhr; Anstreben der Extubation im Operationssaal, außer bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Muskelrelaxation:

- zur Intubation: 0,05 - 0,1 mg/kg KG Pancuroniumbromid (Pancuronium^{R}) i.v.
- Aufrechterhaltung der Relaxation durch 0,05 mg/kg KG Pancuroniumbromid i.v. bei Bedarf
- Antagonisierung: ca. 1,5 mg Neostigmin (Prostigmin^{R}) + ca. 0,75 mg Atropinsulfat (Atropinsulfat Drobena^{R}) i.v.

Beatmung: + 5 cm H_2O PEEP bei eröffnetem Thorax (ohne EKZ)

Blutgerinnung:

- 2 min vor EKZ: 3 mg/kg KG Heparin (Liquemin^{R}) i.v.
- bei zu erwartender EKZ-Dauer über 120 min Nachinjektion nach 90 min von 1/4 - 1/3 der Initialdosis von Heparin
- nach venöser Dekanülierung Antagonisierung mit 150 % Protaminsulfat (Protamin ^{R}) in mg der Heparininitialdosis i.v.

Volumensubstitution:

- HLM-Füllung, siehe Kapitel 3.3.2.

- Frischplasma oder tagesfrisches bzw. ein Tag altes Spender-ACD-Blut

Elektrolytsubstitution:

- in die Primärfüllung der HLM: 30 ml 10 % Kalziumglukonat (Calcium Drobena^{R})
- während der ersten 60 min EKZ: 1 mval/kg KG Inzolen KM-21^{R}
- nach Bedarf 7,45 % KCl-Lösung i.v.

Diuretika:

- routinemäßig perioperativ ca. 3 x 50 mg/die Spironolacton (Aldactone^{R}) per os
- nach 60 min EKZ 1 - 2 ml/kg KG Mannitol (Mannit^{R}) i.v.
- bei Bedarf Furosemid (Lasix^{R})

Positiv inotrope Medikation:

- routinemäßig perioperative Digitalisierung bei fast allen Patienten (Ausnahme: HOCM; bei diesen wird eine vor der Operation bestehende negativ inotrope Medikation mit Propranolol (Dociton^{R}) möglichst präoperativ ausgeschlichen)
- bei Bedarf 10 % Kalziumglukonat
- bei Bedarf Dopamin (Dopamin^{R}) und/oder Adrenalin (Suprarenin^{R})

Antiarrhythmika: bei Bedarf vor allem Antropinsulfat oder Xylocain (Lidocain^{R}) u.a.

Antihypotensiva: bei Bedarf Noradrenalin (Arterenol^{R}) oder Norfenefrin (Novadral^{R})

Einer Zentralisation entgegenwirkend: bei Bedarf Dihydroergotamin (Hydergin^{R}) und/oder Nitroglycerin (Trinitrosan^{R})

Antibiotika: routinemäßig intra- und einige Tage postoperativ.

Bei Kindern:

- Vorgehen mit den entsprechenden Dosierungen analog
- Narkoseeinleitung nicht mit Fentanyl, sondern durch Maskenatmung eines Sauerstoff-Lachgas-Fluothane-Gemisches
- Extubation nach Beendigung des operativen Eingriffs in Abhängigkeit von der Schwere der Operation.

3.3.2. Herzlungenmaschinen und Oxygenatoren

Zur EKZ werden STÖCKERT- und POLYSTAN-Pumpen benutzt.

Die gebräuchlichen Oxygenatoren für Erwachsene sind:

OPTIFLO-Bubble-Oxygenator,

SPIRAFLO-BOS-10-Bubble-Oxygenator

TRAVENOL-Membran-Oxygenator (TMO)

Für Kinder und Säuglinge:

SPIRAFLO-BOS-5-Bubble-Oxygenator und spezielle TRAVENOL-Membran-Oxygenatoren.

Die Primärfüllung des extrakorporalen Systems erfolgt mit Ringer-Laktat-Lösung (RL), Plasma und Blut nach folgenden Kriterien:

- Hb < 13 g% 25 ml/kg KG RL + 10 ml/kg KG Blut
- Hb 13 - 17 g% 35 ml/kg KG RL
- Hb > 17 g% 25 ml/kg KG RL + 10 ml/kg KG Plasma

Während der EKZ wird bis zu 10 ml/kg KG 5 % Humanalbumin hinzugegeben. Weiterer Volumenmangel wird mit frischen oder ein Tag alten Vollblutkonserven substituiert.

Als 100 % Flußvolumen wird dasjenige Minutenvolumen veran-

schlagt, das sich nach der Formel 2,4 Liter/Minute x Quadratmeter Körperoberfläche berechnen läßt.

Perfusionsbedingungen: Der arterielle Perfusionsmitteldruck soll während der EKZ bei 70 - 80 mmHg gehalten werden.

Folgende Gasströme werden dem zirkulierenden Blut der HLM zugesetzt:

- O_2 : 1 l pro Liter Perfusionsvolumen (arterieller P O_2 90 - 130 mmHg)
- CO_2 : 2 % des O_2-Volumens (arterieller P CO_2 ca. 40 mmHg)
- Fluothane: ca. 1,5 Vol%.

Diese Angaben beziehen sich auf den Bedarf bei Normothermie; in Hypothermie ist er entsprechend verringert.

3.3.3. Temperaturen

Alle Operationen werden in mittlerer allgemeiner Hypothermie von ca. 27°C durchgeführt, kontrolliert durch Temperaturaufnehmer im Oesophagus, Rektum sowie Messung der Bluttemperatur in der arteriellen Linie der HLM. Nur das Herz wird zeitweise noch weiter abgekühlt. Zur Überprüfung der Myokardtemperatur wird nach der Eröffnung des Perikards retrokardial eine Temperatursonde eingelegt. - Im einzelnen ist das Vorgehen wie folgt:

Körpertemperatur: Nach Übergang auf die EKZ wird das Blut langsam abgekühlt; es soll vor Abklemmung der Aorta 5 min unter 27°C sein. Während der Aortenabklemmphasen wird die

Temperatur $\leq 27^{o}C$ gehalten. In den letzten 10 - 15 min vor Wiederfreigabe der Koronarzirkulation wird aufgewärmt, um bei Eröffnung der Aorta normothermes Blut zur Verfügung zu haben. - Für das Abgehen von der EKZ ist eine Rektaltemperatur vom mindestens 33,5 - 34,0^{o}C erforderlich. Bei der IKI wird in den Phasen mit freier Koronardurchblutung die Bluttemperatur auf unter $27^{o}C$ gesenkt, um die Herztemperatur möglichst niedrig zu halten. Während der Ischämiephasen wird wieder auf $27^{o}C$ aufgewärmt, um eine zu starke Abkühlung des Gesamtorganismus zu verhindern. Die endgültige Aufwärmung beginnt während der letzten Ischämieperiode.

Herztemperatur: Während der Perfusion des Koronargefäßsystems mit kalter KPL sinkt die Herztemperatur unter die Körpertemperatur ab.

Die rechnerisch ermittelte Herztemperatur t_x am Ende der Perfusion nach der Kalorimetergleichung lautet

$$m_1 t_1 + m_2 t_2 = (m_1 + m_2) \times t_x$$

bzw.

$$t_x = (m_1 t_1 + m_2 t_2) / (m_1 + m_2).$$

Die Abkürzungen haben dabei folgende Bedeutungen:

m_1 = Herzmasse (500 g, wegen Hypertrophie!)

t_1 = Herztemperatur vor Beginn der Perfusion ($26^{o}C$)

m_2 = Masse der kardioplegen Lösung (2.500 ml $\cong$ 2.500 g)

t_2 = Temperatur der Lösung ($8^{o}C$)

t_x = gesuchte Herztemperatur am Ende der Perfusion.

Bei Einsetzen der in Klammern angegebenen beispielhaften Werte in obige Gleichung ergibt t_x der Wert von 11°C. Die mit der retrokardial gelegenen Sonde gemessenen Werte liegen etwa 2 - 3°C höher. Diese recht gute Korrelation sowie die Tatsache, daß das Myokardareal mit der größten intraoperativen Temperaturbelastung als erstes zur limitierenden Größe bei der Wiederbelebung wird (1) und daß dieses Areal sicherlich den am weitesten dorsal ("retrokardial") gelegenen Myokardbezirken entspricht - durch die Beeinflussung der benachbarten warmen Gewebe -, rechtfertigen u.E. nach den hinter dem Herzen plazierten Temperaturaufnehmer als klinisch brauchbare Methode zum Abschätzen der aktuellen Myokardtemperatur. Die immer mitregistrierte Oesophagustemperatur zeigt demgegenüber zu hohe Werte an.

Zu Beginn der Perfusion mit KPL wurden die retrokardialen Temperaturen bei einer Bluttemperatur von 20 - 27°C im Mittel bei 25°C in der HTP- (n=24) bzw. 26°C in der ZL-Gruppe (n=17) gemessen. Nach Beendigung der Perfusion war diese Temperatur auf 11 - 17°C (HTP im Mittel 14°C, ZL 14°C) gesunken. Während der sich anschließenden Ischämiephase stieg die Herztemperatur an, zunächst schnell, dann langsamer. Mit der Wiedererwärmung hatte sie sich nahe der Bluttemperatur eingestellt. Die Freigabe der Koronarzirkulation erfolgte bei einer retrokardialen Temperatur von 25 - 32°C (HTP im Mittel 29°C, ZL 29°C). Defibrilliert wurde nur oberhalb von 30°C. Kurze Reperfusionen mit KPL führten nur

zu kurzfristigen und geringfügigen Änderungen der retrokardial gemessenen Temperaturen.

3.3.4. Chirurgisches Vorgehen

Nach medianer Thorakotomie und Sternotomie (selten lateraler Thorakotomie) sowie Perikardiotomie erfolgt der Anschluß der HLM durch direkte Kanülierung der Aorta ascendens sowie getrennte Kanülierung der Hohlvenen vom rechten Vorhof.

In jedem Fall, der ein Öffnen des linken Herzens nicht erfordert, wird das Herz durch Einführen einer Linksdrainage (Vent) vor einer Überdehnung geschützt.

Nach erfolgter Korrektur sowie ausreichender Erholungsphase und selbständiger Übernahme der Kreislaufarbeit durch das Herz wird dekanüliert. Nach Anlegen zweier epimyokardialer Schrittmacherelektroden sowie Einlegen einer intraperikardialen und retrosternalen Drainage wird das Perikard teilweise verschlossen. Es folgen 6 Sternumdraht-Adaptationsnähte und der schichtweise Wundverschluß.

Folgende operative Eingriffe werden in KP durchgeführt:

- Herzklappenersatz: hauptsächlich mit BJÖRK-SHILEY- und ST. JUDE-MEDICAL-Alloprothesen sowie IONESCU-SHILEY-Bioprothesen; in einigen Fällen erfolgt eine Perikardpatcherweiterung der Aortenbasis
- Herzklappen erhaltende Techniken: Kommissurotomien und an der Trikuspidalklappe DE VEGA-Plastik (in der Modi-

fikation nach BIRCKS)

- HOCM: transaortale und/oder transventrikuläre Myektomie der subvalvulären bzw. mittventrikulären Obstruktionen
- KHK: aorto-koronare Venenumgehungen (nur in Kombination mit Klappeneingriffen)
- Ventrikelseptumdefekte: Patch- oder Nahtverschluß
- Tetralogie nach FALLOT: korrigierende Operation
- Transposition der großen Arterien: Vorhofumkehroperation nach MUSTARD (in der Modifikation nach BROM)
- Herztumoren.

(In unsere Studie einbezogen wurden allerdings ausschließlich Patienten, die eine der vier zuerst erwähnten Diagnosen aufwiesen).

Die Ergebnisse der Korrektureingriffe werden durch intraoperative Druckmessungen in allen Herzhöhlen und den grossen Arterien, nach aortokoronaren Venenumgehungen durch spezielle Blutabflußmessungen kontrolliert.

Schrittmacher: Während der frühen Reperfusionsphase unter totalen extrakorporalen Kreislaufbedingungen ist eine langsame Herzfrequenz durchaus erwünscht, da eine lange Diastolendauer eine bessere Reperfusion des Myokards zur Folge hat. Erst vor dem Abgehen von der EKZ bzw. nachher wird - falls erforderlich - über die epimyokardialen Schrittmacherelektroden mit einer Frequenz zwischen 70 und 100/min in Abhängigkeit von den hämodynamischen Auswirkungen und der Art des Herzfehlers extern stimuliert.

3.4. Durchführung der Untersuchungen

Mit Einführung der KP im November 1978 wurde eine Meßreihe gestartet, bei der jeweils 31 Patienten der ZL- und HTP-Gruppe sowie 16 Patienten einer Vergleichsgruppe (VG), die mit intermittierender Koronarischämie operiert wurden, während der Operation arterielle (art.) (aus der arteriellen Linie der HLM) und koronarvenöse (kv.) (mit einer Spritze durch die gelockerte Tabaksbeutelnaht aus dem vorher leergesaugten rechten Vorhof bei geschlossenen Hohlvenen) Blutproben entnommen wurden. Diese Entnahmen fanden 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20 und 25 Minuten nach (bei der IKI endgültigen) Eröffnung der Aortenquerabklemmung statt. Ein Kontrollwert wurde präischämisch (10 min nach Bypassbeginn) bestimmt.

Folgende Analysen wurden mit den aufgeführten Geräten bestimmt:

- Elektrolyte: Na^+, K^+ und Ca in mmol/l
  Eppendorf FCM 6341 (Mit dieser flammenphotometrischen Bestimmungsmethode wird von Natrium und Kalium nur die ionisierte Form bestimmt, von Kalzium dagegen die ionisierte und nicht ionisierte. Deswegen wird die Schreibweise Na^+ und K^+, aber Ca benutzt.)
- Blutgase: P O_2, P CO_2 in mmHg sowie O_2-Sättigung in % und
- Säure-Basen-Haushalt: pH, BK, BE, SBK, SBE in mäq/l
  ABL 2 der Firma Radiometer, Kopenhagen
  direkt gemessen: P O_2, P CO_2, pH, Hb und Barometerdruck;

rechnerische Ermittelung der übrigen Parameter

- Glukose in mg/dl
  Gluco-quant^{R}, Hexokinase-Methode mit Enteiweißung, Boehringer Mannheim GmbH, Eppendorf Spektralphotometer 1101 M
- Laktat in mmol/l
  monotest ^{R} Laktat vollenzymatisch ohne Enteiweißung, Boehringer Mannheim GmbH, Eppendorf Spektralphotometer 1101 M
- freies Plasma-Hämoglobin in mg/dl
  DU-2 Spektralphotometer Beckmann bei 380, 415 und 450 nm mit folgender Berechnung: (2 x E bei 415 nm - E bei 380 nm - E bei 450 nm) / 14,25 = freies Hb in mg/dl
- Hämoglobin in g/dl
  ABL 2 (Es ist bekannt, daß die mit diesem Gerät bestimmten Hb-Werte ca. 2 g/dl zu hoch liegen.)

Die arterio-koronarvenösen Differenzen (akvD) wurden rechnerisch ermittelt.

Zunächst wurden die drei Gesamtgruppen ZL (n=31), HTP (n=31) und VG (n=16) gegenübergestellt (Kapitel 4.1.). Anschließend erfolgte eine weitere Unterteilung beider KP-Gruppen in

- verschiedene Vitiumgruppen: Einzelklappenersatz (EKE), Doppelklappenersatz (DKE) und HOCM (Kapitel 4.2.)
- klinische Schweregrade nach den Kriterien der NYHA: III und IV (Kapitel 4.3.)

sowie eine gesonderte Darstellung der Befunde bei Patienten

- mit einer intraoperativen Aortenabklemmzeit (AAZ) von ≥ 90 min (Kapitel 4.4.).

Bei jedem Patienten wurden während der Operation alle in Abb. 3 dargestellten Parameter registriert. Dazu gehörten neben Daten zur Person und Erkrankung des Patienten, zur Anaesthesie sowie zur EKZ unter anderem:
Aortenabklemmzeit, Dauer der wirklichen Ischämie und des elektrokardiographischen Herzstillstandes, Perfusionsvolumen und Perfusionsdruck der KPL, eventuell durchgeführte Reperfusionen mit KPL, Blut-, Lösungs- und retrokardial gemessene Temperatur.
Während der Blutentnahmen wurde jeweils ein kurzer EKG-Streifen und eine peripher arterielle Druckkurve mitgeschrieben. Die EKG-Befunde eines ZL- und eines HTP-Patienten bei Eröffnung der Aortenklemme sowie 1, 3, 5, 15 und 25 Minuten später sind in Abb. 4 wiedergegeben.

3.5. Statistische Auswertung

Alle intraoperativ erhobenen blutchemischen Meßwerte (einschließlich AAZ, klinischem Schweregrad und Alter) wurden zunächst auf Lochkarten übertragen. Über ein speziell für diese Fragestellung erarbeitetes Programm (Fortran) wurden anschließend mit der TRR 445 des Rechenzentrums der Universität Düsseldorf jeweils die akvD ermittelt und für verschiedene wählbare Gruppen Mittelwerte, Standardabweichung, Standardabweichung vom Mittelwert, Streubreite, minimaler und maximaler Wert berechnet. Die Verläufe der

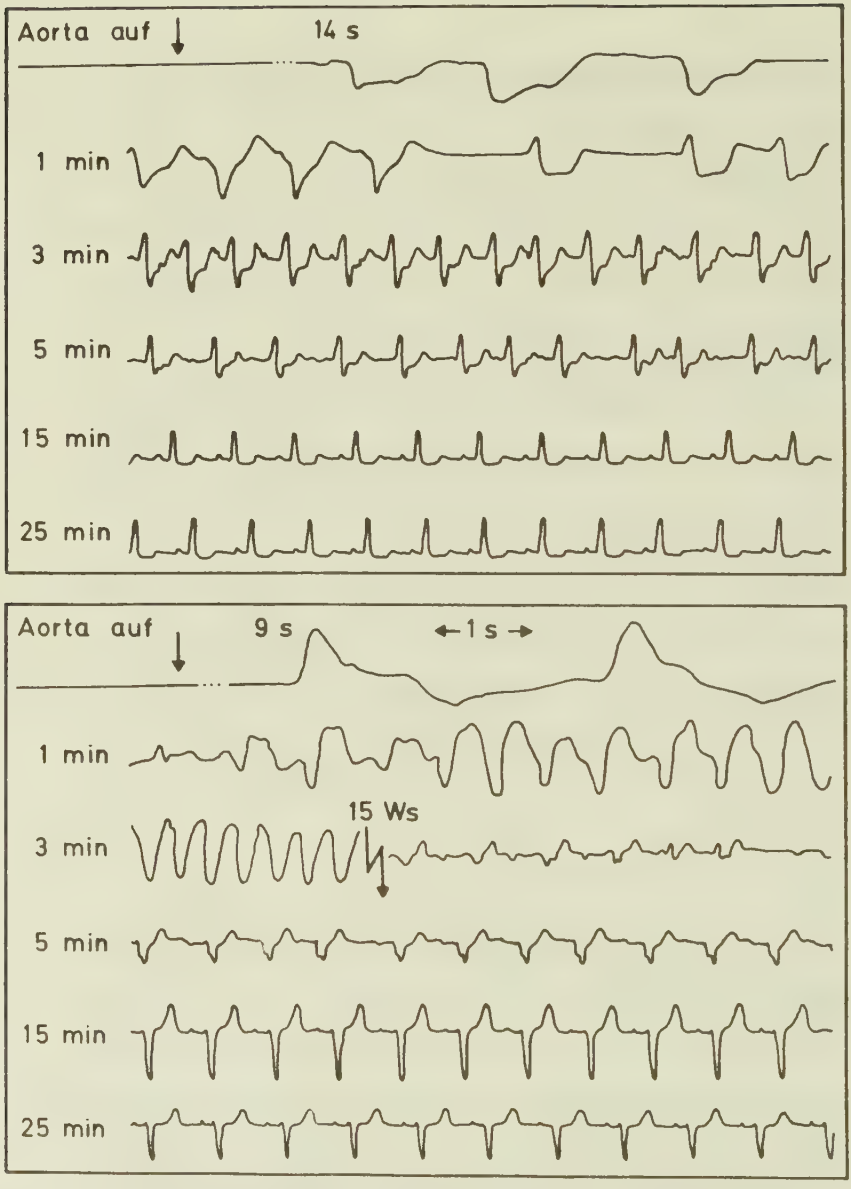

Abb. 4: Verhalten des EKG nach Eröffnung der Aortenklemme
oben: nach Anwendung der ZL, AAZ 48 min, männlich, 54 Jahre
unten: nach Anwendung der HTP-Lösung, AAZ 66 min, männlich, 47 Jahre

arteriellen und koronarvenösen Werte sowie der akvD wurden für die Gesamt- bzw. Untergruppen geplottet.

Über ein BMDP-Programm (3D) (herausgegeben von der University of California, Los Angeles, 1977/80) wurden die drei Gesamtgruppen (ZL, HTP, VG) und die verschiedenen Untergruppen mit dem "T-Test für unverbundene Stichproben" auf statistische Signifikanz getestet.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde immer mit $\alpha = 0{,}05$ angenommen.

4. ERGEBNISSE

Darstellung der laborchemischen Befunde

Der Darstellung der intraoperativ gemessenen laborchemischen Parameter soll eine Beschreibung der drei Patientenkollektive und einiger Daten zum Operationsablauf, insbesondere zur kardioplegen Perfusion, vorausgeschickt werden.

Die folgende Tab. 3 gibt einen Überblick über Diagnosen, klinische Schweregrade, Geschlechtsverteilung und mittleres Alter der zu unseren Messungen herangezogenen Patienten:

		ZL (n=31)	HTP (n=31)	VG (n=16)
Diagnosen	AV	10	10	-
	MV	6	6	14
	AV+MV	8	8	-
	HOCM	7	7	-
	KHK	-	-	2
Klin. Schweregrad III : IV		17:14	21:10	13:3
Geschlechterverteilg. männlich : weiblich		19:12	11:20	11:4
Mittleres Alter (Jahre) und Streubreite		46,3 (0,5-67)	48,9 (16-66)	48,3 (15-63)

Tab. 3: Diagnosen, klinische Schweregrade, Geschlechterverteilung und mittleres Alter von allen Patienten, bei denen blutchemische Parameter bestimmt wurden

Einige der KP-Patienten hatten einen weiteren der Korrektur bedürftigen Herzfehler: In der ZL-Gruppe hatten 2 Patienten

ein zusätzliches Trikuspidalvitium, das durch eine DE VEGA-Plastik behandelt werden konnte; nur 1 Patient benötigte zusätzlich einen Trikuspidalklappenersatz; 1 weiterer Patient hatte neben einem MV eine KHK; bei 1 ZL-Patienten mit einem AV war der Verschluß eines Ventrikelseptumdefektes notwendig. In der HTP-Gruppe bestand bei 3 Patienten mit einem MV ein zusätzliches TV, bei 1 Patienten ein TV und eine KHK; die Trikuspidalfehler konnten alle durch plastische Maßnahmen gebessert werden; außerdem hatten 2 Patienten mit AV+MV ein zusätzliches TV, 1 weiterer ein TV und einen Atriumseptumdefekt; je 1 Patient mit HOCM zeigte neben der Kardiomyopathie noch ein valvuläres AV bzw. MV. In der VG bestand bei 3 Erkrankten ein kombinierter Mitral- und Trikuspidalfehler; in 1 Fall wurde die Mitralklappe nicht wie bei allen anderen durch eine Prothese ersetzt, sondern eine Stenose durch eine offene Kommissurotomie beseitigt; 1 Patient hatte sowohl ein MV als auch eine KHK. Bei sämtlichen Eingriffen wegen einer KHK wurden 2 - 4 aorto-koronare Venenumgehungen angelegt.

Die mittlere Dauer (und Streubreite) der EKZ, der AAZ, der reinen Ischämie, die durchschnittlich tiefsten Temperaturen sowie wichtige Daten zur Durchführung der KP sind in Tab. 4 wiedergegeben. Im folgenden noch einige Ergänzungen zu dieser Tabelle:

- [1] Angegeben ist die mittlere Gesamtaortenabklemmzeit pro Patient. Dabei wurden 1 - 7 Abklemmphasen von 7 - 21 min Dauer mit mindestens 5minütigen Pausen durchgeführt.

-[2] In dem Falle eines Säuglings wurden nur 500 ml KPL perfundiert.

-[3] Das Kammerflimmern wurde nach Anwendung der KP nach durchschnittlich 7 min (3 min 5 s - 12 min 44 s) durch elektrische Defibrillation mit 5 - 50 Ws beseitigt. Stellte sich spontan ein akzeptabler Herzrhythmus ein, so war das bereits nach 1/2 - 2 min der Fall. - In der VG wurde nach 9 min 38 s (4 min 40 s - 14 min 40 s) defibrilliert.

-[4] Reperfundiert wurde 1 - 2mal mit ca. 400 - 3.800 ml KPL für 2 - 7 min. Bei der ZL-Gruppe handelte es sich hinsichtlich der Diagnosen um 2 AV, 1 MV und 3 AV+MV, bei der HTP-Gruppe um 3 AV, 2 MV und 1 AV+MV.

	ZL (n=31)	HTP (n=31)	VG (n=16)
Dauer der partiellen EKZ	128 (55-230) min	143 (65-416) min	120 (51-258) min
Dauer der totalen EKZ	113 (35-151) min	121 (60-269) min	94 (38-204) min
AAZ	76,2 (35-130) min	76,2 (36-122) min	40,6 (10-100) min[1]
Reine Ischämiedauer	65,4 (25-117) min	65,9 (27-113) min	40,6 (10-100) min
Tiefste Temperaturen - Blut	22 (16-28) °C	23 (17-29) °C	22 (19-24) °C
- Oesophagus	25 (17-28) °C	25 (17-30) °C	24 (19-29) °C
- Rektum	29 (24-34) °C	29 (24-33) °C	29 (26-34) °C
Perfusion der KPL - in die Aortenwurzel	n=10	n= 6	
- in die Koronarostien	n=21	n=25	
Volumen der KPL	3044 (2200-4000) ml[2]	3225 (2500-4000) ml	
Temperatur der KPL	9,4 (5-16) °C	7,4 (5-11) °C	
Dauer der Perfusion - in die Aortenwurzel	8 min 16 s	7 min 29 s	
	(6 min 30 s - 11 min 9 s)	(5 min 0 s - 9 min 26 s)	
- in die Koronarostien:			
links	9 min 11 s	8 min 48 s	
	(5 min 55 s - 14 min 35 s)	(3 min 51 s - 12 min 22 s)	
rechts	7 min 59 s	8 min 2 s	
	(5 min 32 s - 12 min 43 s)	(34 s - 12 min 35 s)	
Herzstillstand - nach Aortenabklemmung	2 min 53 s	2 min 24 s	
	(50 s - 6 min 13 s)	(50 s - 5 min)	
- nach Perfusionsbeginn	1 min 3 s	1 min 23 s	
	(21 s - 2 min 37 s)	(9 s - 3 min 35 s)	
- mit Phase des Kammerflimmerns	n=16	n=24	n=16
Erste Herzaktion nach Eröffnung der Aorta-	46 s	30 s	
abklemmung	(7 s - 2 min 1 s)	(2 s - 1 min 26 s)	
- Kammerflimmern	n=15	n=20	n=16[3]
- 1x Defibrillation	n=13	n=16	n=10
- 1x Defibrillation	n= 2	n= 4	n= 6
Reperfusion mit KPL	n= 6	n= 6[4]	

Tab. 4: Intraoperativ erhobene Befunde von allen Patienten, bei denen blutchemische Parameter bestimmt wurden (Anmerkungen [1]-[4] siehe Text)

4.1. Darstellung der laborchemischen Befunde in den ZL-, HTP- und Vergleichsgruppen

Wichtige statistisch signifikante Unterschiede werden ausdrücklich im Text erwähnt. Eine genaue Aufstellung darüber, welche Werte, die gegeneinander getestet wurden, sich signifikant unterscheiden, befindet sich im Anhang unter I - III. - Unter IV im Anhang sind die mittleren AAZ mit Streubreiten der einzelnen Untergruppen aufgelistet.

Die art. sowie kv. K^+-Werte (Abb. 5) liegen - bei normalen präischämischen Werten - während der Reperfusionsphase in allen drei Gruppen im oberen Grenzbereich der während EKZ zu veranschlagenden Norm. Während die art. K^+-Blutspiegel aller Gruppen sowie die kv. der VG über den 25minütigen Meßzeitraum nahezu konstant sind, zeigt der kv. Kurvenverlauf beider KP-Gruppen, daß in den ersten 10 min K^+ vom Herzen ins Koronarsinusblut abgegeben wird. Diese Beobachtung wird durch die Kurven der akvD bestätigt, die darüber hinaus einen signifikant höheren K^+-Verlust der ZL- gegenüber der HTP-Gruppe erkennen lassen. Dem höheren K^+-Verlust bei ZL folgt eine ebenfalls höhere K^+-Aufnahme im Vergleich zu HTP während der späten Reperfusionsphase. Die Herzen der VG verlieren signifikant weniger K^+; entsprechend zeigen sie auch die geringste K^+-Aufnahme.

Während die Absolutwerte der Na^+-Spiegel im unteren Normbereich liegen, sind sämtlich Ca-Werte gering erhöht (ca. 3 mmol/l). Das Verhalten der Na^+-Ionen ist in Abb. 6 dargestellt. Bei nahezu gleichbleibenden art. Werten in allen

drei Gruppen ist auf der kv. Seite beider KP-Kollektive während der ersten 7 min ein kontinuierlicher Anstieg des Na^+ zu erkennen. In der VG dagegen ist auch der kv. Verlauf fast konstant. Dementsprechend findet sich in den akvD-Kurven zu Beginn der Reperfusion in beiden KP-Gruppen eine Na^+-Aufnahme, in der VG eine geringe Na^+-Abgabe. Anschliessend schwankt die akvD in allen Gruppen um den Nullpunkt.

Das Ca verhält sich sehr ähnlich und ist in Abb. 7 abgebildet.

Allgemein läßt sich zum Verhalten der akvD Na^+- und Ca-Kurven feststellen: Die Na^+- und Ca-Aufnahme zu Beginn der Reperfusion ist bei ZL geringfügig höher als bei HTP. Nach dieser Periode der Aufnahme folgt bei den Na^+-Ionen meist eine leichte Abgabe, während die akvD des Ca im positiven, d.h. Aufnahmebereich bleibt, also ein weiterer Ca-Bedarf besteht.

Das Verhalten des art. und kv. P O_2 der HTP-Patienten ist in Abb. 8 oben dargestellt; in der ZL- und VG findet sich kein wesentlich davon abweichender Verlauf. Die art. Partialdrücke liegen - bedingt durch die künstliche Oxygenation - weit über dem Normbereich; außerdem zeigen sie eine sehr große interindividuelle Streubreite. Die kv. P O_2-Werte dagegen sind als nahezu normal anzusehen. Es fällt auf, daß der art. P O_2-Wert in der 1. min der Reperfusion sehr hoch liegt, dann zur 5. min hin abfällt, um dann für die folgenden 20 min auf einem recht konstanten Niveau zu bleiben. Die kv. Kurven zeigen einen ähnlichen, nur nicht so ausge-

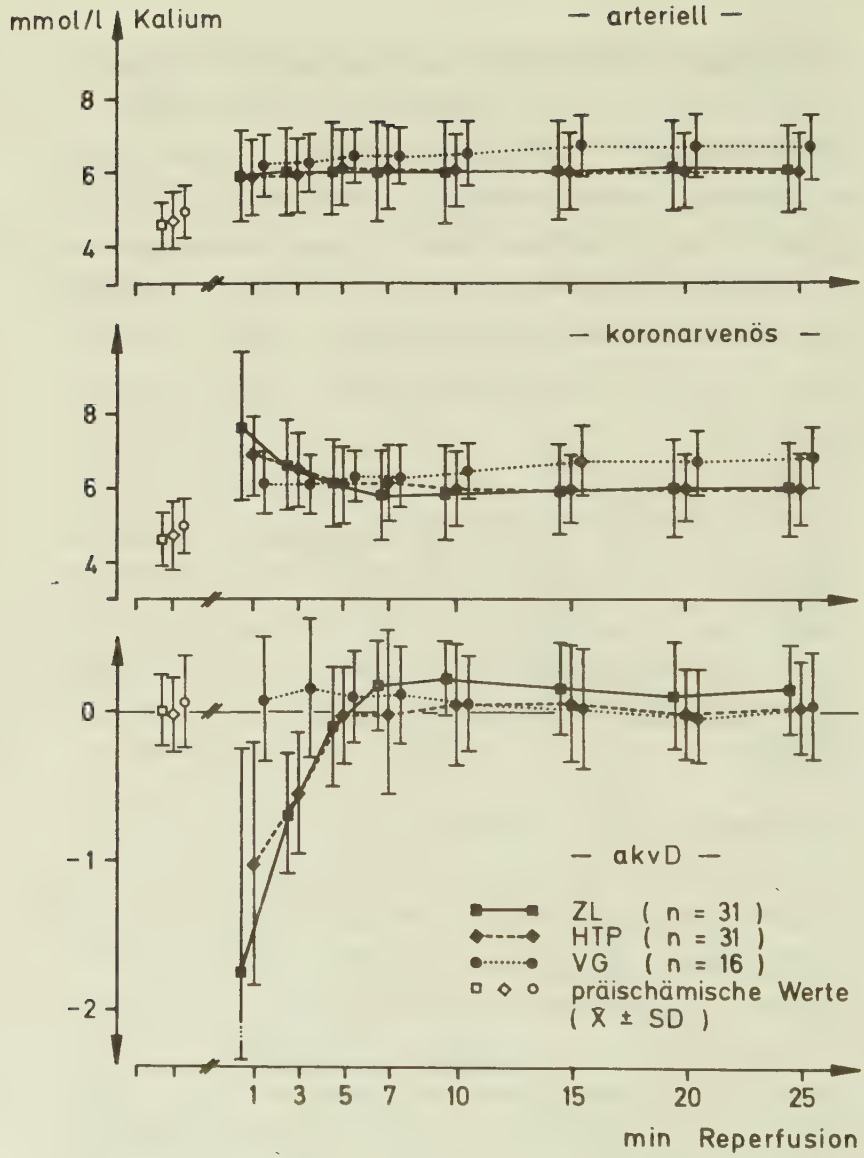

Abb. 5: Verhalten des Kaliums in der ZL-, HTP- und Vergleichsgruppe (VG)
oben: arterielle Werte
mitte: koronarvenöse Werte
unten: akvD

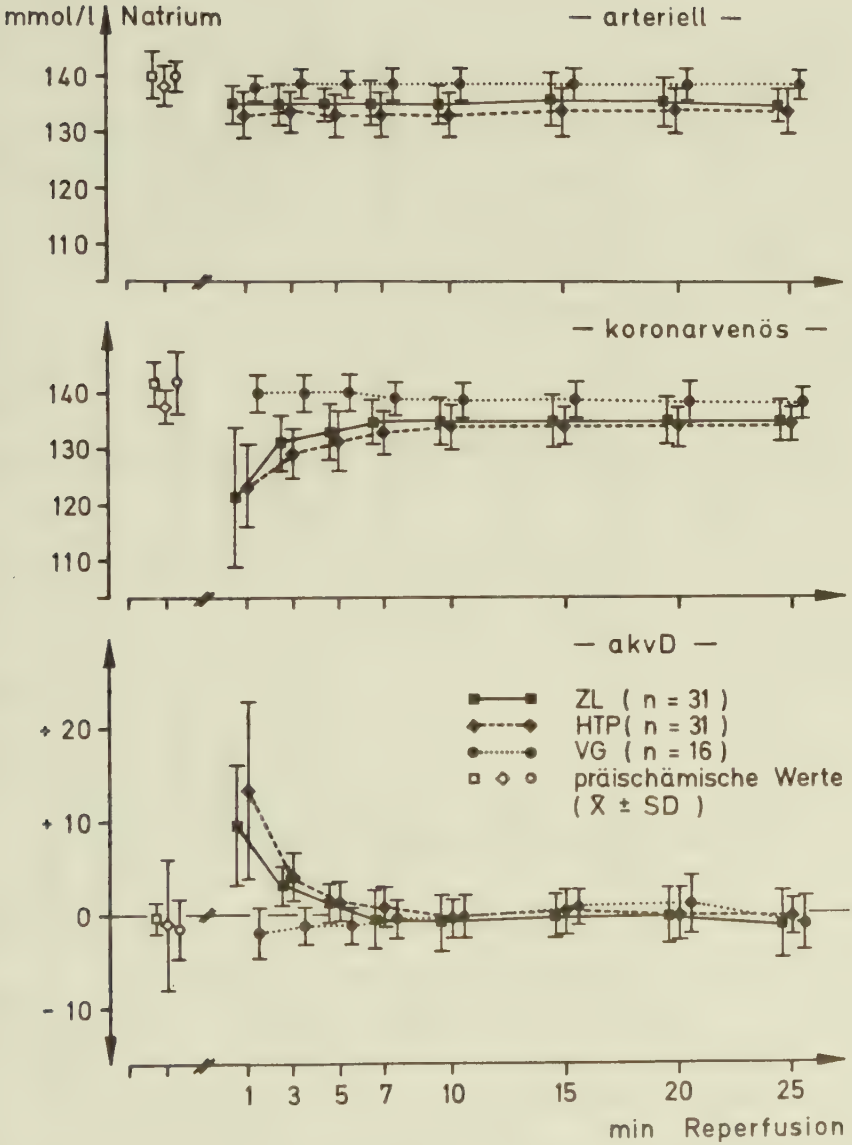

Abb. 6: Verhalten des Natriums in der ZL-, HTP- und Vergleichsgruppe (VG)
oben: arterielle Werte
mitte: koronarvenöse Werte
unten: akvD

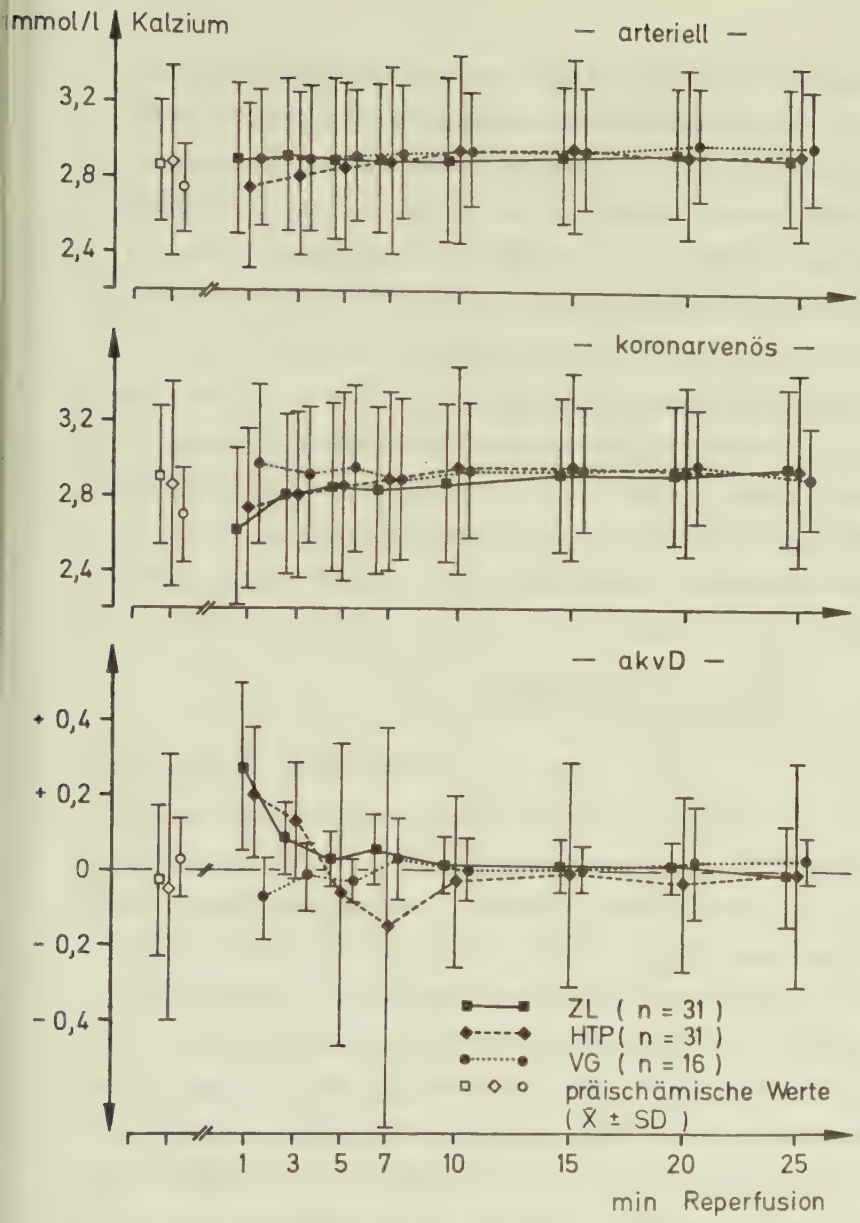

Abb. 7: Verhalten des Kalziums in der ZL-, HTP- und Vergleichsgruppe (VG)
oben: arterielle Werte
mitte: koronarvenöse Werte
unten: akvD

prägten Verlauf. Abb. 8 unten zeigt die akvD-Kurven aller drei miteinander verglichenen Gruppen. Während der gesamten postischämischen Beobachtungsphase nehmen die Herzen O_2 auf, in den ersten 5 min am meisten. Diese O_2-Aufnahme ist bei ZL größer als bei HTP. In den ersten Minuten ist diese O_2-Aufnahme in der VG geringer als in beiden KP-Gruppen, in der folgenden Reperfusionsphase nahezu gleich.

Im folgenden haben wir versucht, den O_2-Verbrauch der Herzen rechnerisch annäherungsweise zu ermitteln. Er ist in Abb. 9 dargestellt. Da das bei uns verwendete Gerät zur Bestimmung der Blutgasanalysen die Sauerstoffsättigung S O_2 und einen ungefähren Hämoglobinwert Hb mit ausdruckt, ist es über die Formel

$$\left[O_2\right] = 1{,}34 \times Hb/100 \times S\ O_2/100$$

möglich, aus dem P O_2 den Sauerstoffgehalt O_2 in Vol% des art. und kv. Blutes zu errechnen und anschließend die akvD zu bestimmen. Die akvD, multipliziert mit der Koronardurchblutung, ergibt den O_2-Verbrauch des Myokards. Die Koronardurchblutung wurde mit 80 ml/100 g x min und das Herzgewicht - wegen der meist vorhandenen starken Hypertrophie - mit 500 g veranschlagt. Sicherlich ist diese Berechnung zu ungenau hinsichtlich der Absolutwerte; sie gibt aber einen Anhalt über den Verlauf der O_2-Utilisation in der postischämischen Phase. Als Fehler geht - neben der ungenauen Schätzung des Herzgewichts - weiterhin ein, daß einige Herzen in den ersten Minuten der Reperfusion noch Kammerflimmern zeigten und daß auch im weiteren Verlauf der Erholungsphase die

Herzfrequenz große Schwankungen (inter- und intraindividuell) aufwies. Die Graphik zeigt eine rapide Zunahme des O_2-Verbrauchs in der frühen Phase nach wieder freigegebener Koronarzirkulation, anschließend eine annähernd konstante Utilisation. Die Herzen nach Anwendung von KP lassen einen höheren O_2-Verbrauch erkennen gegenüber denen der VG.

Die art. und kv. pH-Werte anhand des Beispiels der HTP-Gruppe sind in Abb. 10 oben dargestellt. Bei gering alkalotischen präischämischen Werten liegen ansonsten alle art. Befunde im Normbereich. Die kv. pH-Werte lassen in der frühen Reperfusionsphase eine Abweichung zur Azidose hin erkennen, nähern sich dann jedoch - bis zur physiologischen Differenz von 0,03 - 0,05 pH-Einheiten - den art. Werten. Die akvD (Abb. 10 unten) zeigen keine deutlichen Unterschiede zwischen ZL und HTP, jedoch eine signifikant geringere H^+-Ausspülung in der VG.

Um eine Relation zwischen pH-Wert und Pufferung saurer Valenzen durch das Blut herstellen zu können, sind drei wichtige Parameter dieses Systems - P CO_2, SBK und SBE - ebenfalls bestimmt worden. Die akvD in allen drei Gruppen sind in Abb. 11 gezeigt. Die art. sowie kv. P CO_2- Werte liegen, mit Ausnahme der präischämischen Werte (ca. 25 mmHg) im Normbereich. Die Blutspiegel des SBK und SBE lassen eine geringe Abweichung der Stoffwechselsituation in Richtung (metabolische) Azidose erkennen, die am deutlichsten auf der kv. Seite in den ersten Minuten der Reperfusion ist. - Während die akvD des P CO_2 in der frühen postischämischen Phase -

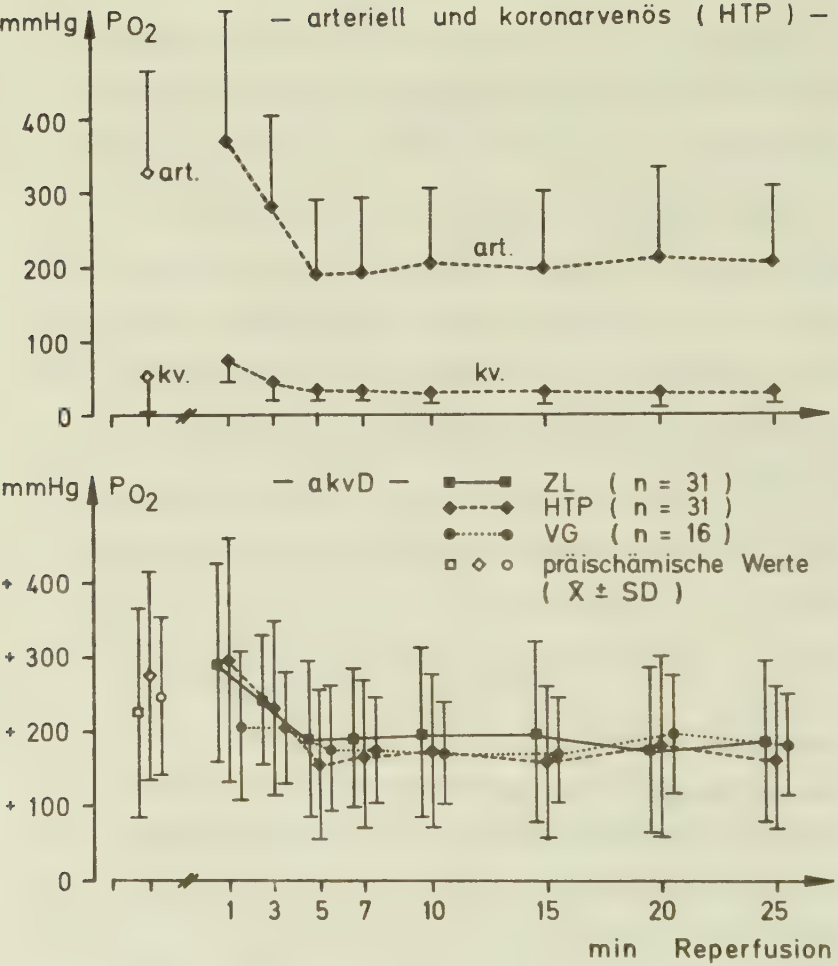

Abb. 8: Verhalten der O_2-Partialdrücke
oben: arterielle und koronarvenöse Werte der HTP-Gruppe
unten: akvD der ZL-, HTP- und Vergleichsgruppe (VG)

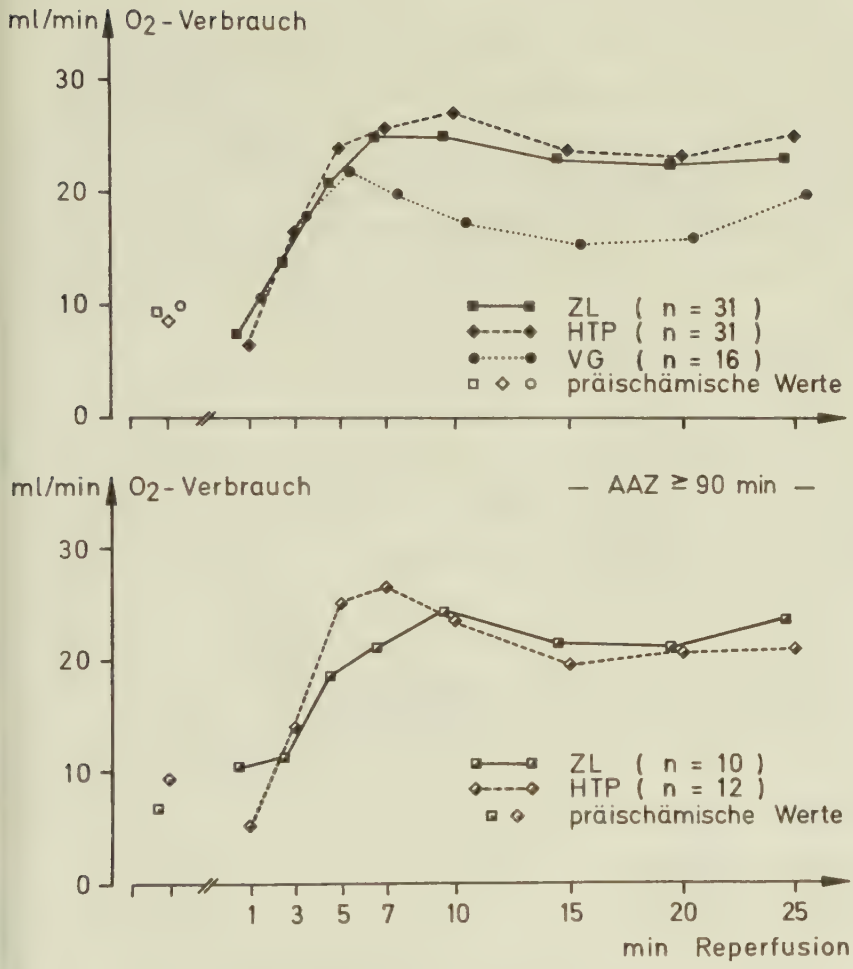

Abb. 9: Darstellung des (rechnerisch ermittelten) O_2-Verbrauchs der Herzen
oben: in der ZL-, HTP- und Vergleichsgruppe (VG)
unten: in der ZL- und HTP-Gruppe nach einer AAZ 90 min

gemeint ist etwa bis zur 10 min - eine kontinuierliche CO_2-Abgabe in allen drei Gruppen erkennen läßt, bestätigen die Verläufe der akvD des SBK und SBE, daß in diesem Zeitraum basische Valenzen verbraucht werden, signifikant mehr in beiden KP-Gruppen als in der VG. In der späten Reperfusionsphase verhalten sich die akvD des P CO_2 genauso wie in der frühen, die des SBK und SBE deuten jedoch an, daß der Pufferungsprozeß vermutlich beendet ist.

Die mittleren Glukosewerte (Abb. 12) vor Ischämie liegen in allen Gruppen um 120 mg/dl, nach Aortenabklemmung zwischen 150 und 200 mg/dl. Auffallend ist eine große Streubreite bei den verschiedenen Patienten, die unabhängig ist von einer eventuell präoperativ bestehenden diabetischen Stoffwechselsituation. Aus Abb. 12 wird ersichtlich, daß in beiden KP-Gruppen in der 1. min nach Aufhebung der Aortenklemmung eine deutliche Glukoseaufnahme stattfindet, die bis zur 7. min zwar langsam abnimmt, aber während der gesamten Reperfusionsdauer bestehen bleibt. In der VG ist die Aufnahme in den ersten Minuten sehr gering; sie erreicht ihr Maximum in der späten Reperfusionsphase. (Zur postoperativen Normalisierung der Blutzuckerspiegel siehe Anhang V.)

Die art. Laktatbestimmungen zeigen auffälligerweise bei den präischämischen Analysen höhere Werte (im Mittel 3,2 - 3,7 mmol/l) als nach Ischämiebelastung (2,2 - 2,9 mmol/l). Die kv. Werte lassen zu Beginn der Reperfusion im Durchschnitt höhere Blutspiegel als die art. Werte erkennen, was sich in den in Abb. 12 unten dargestellten akvD wiederspiegelt: Nach

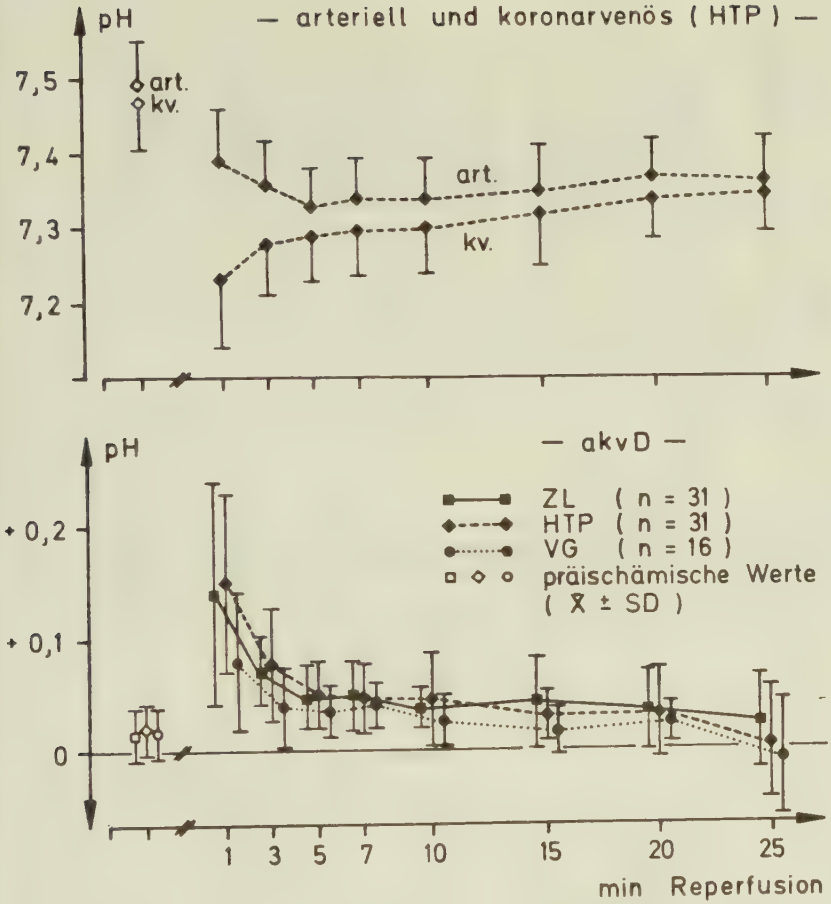

Abb. 10: Verhalten der pH-Werte
oben: arterielle und koronarvenöse Werte der HTP-Gruppe
unten: akvD der ZL-, HTP- und Vergleichsgruppe (VG)

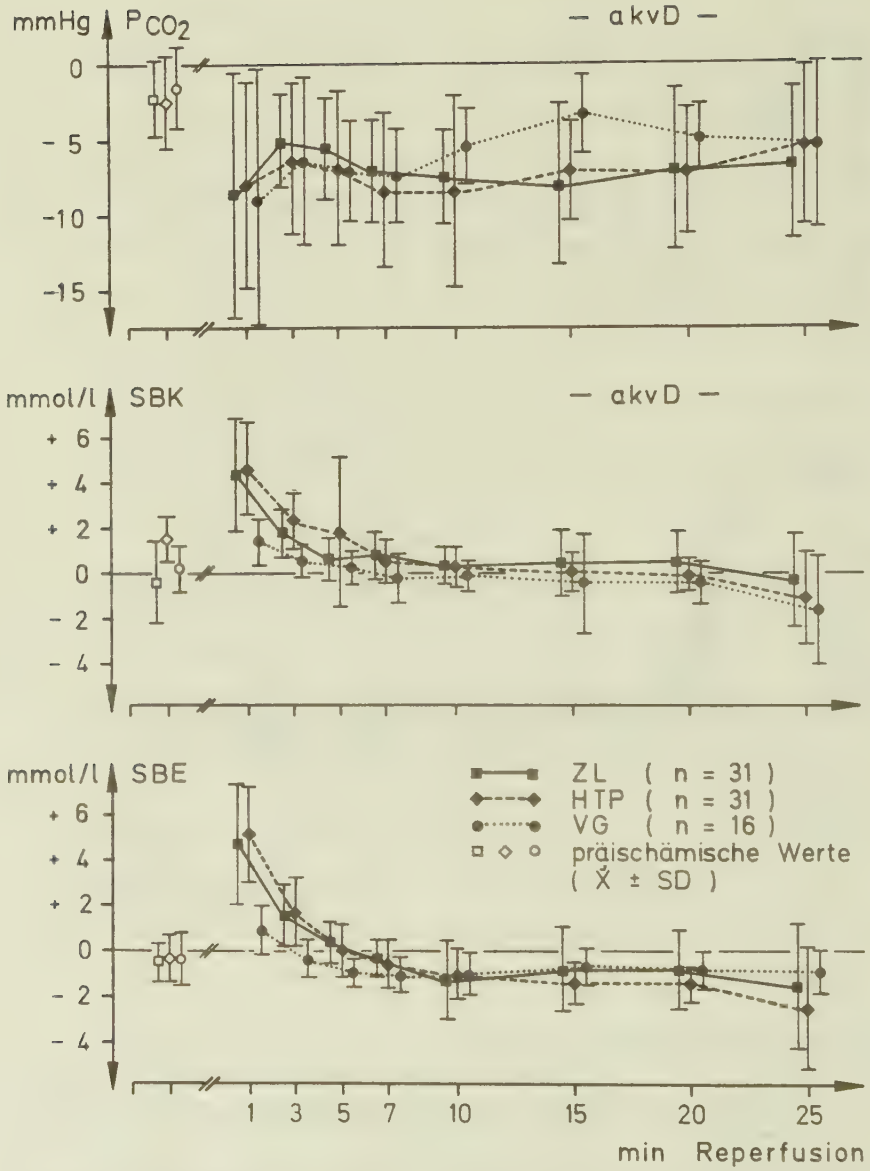

Abb. 11: Verhalten der akvD in der ZL-, HTP- und Vergleichsgruppe
oben: CO_2-Partialdruck
mitte: Standardbikarbonat
unten: Standard-Basen-Überschuß

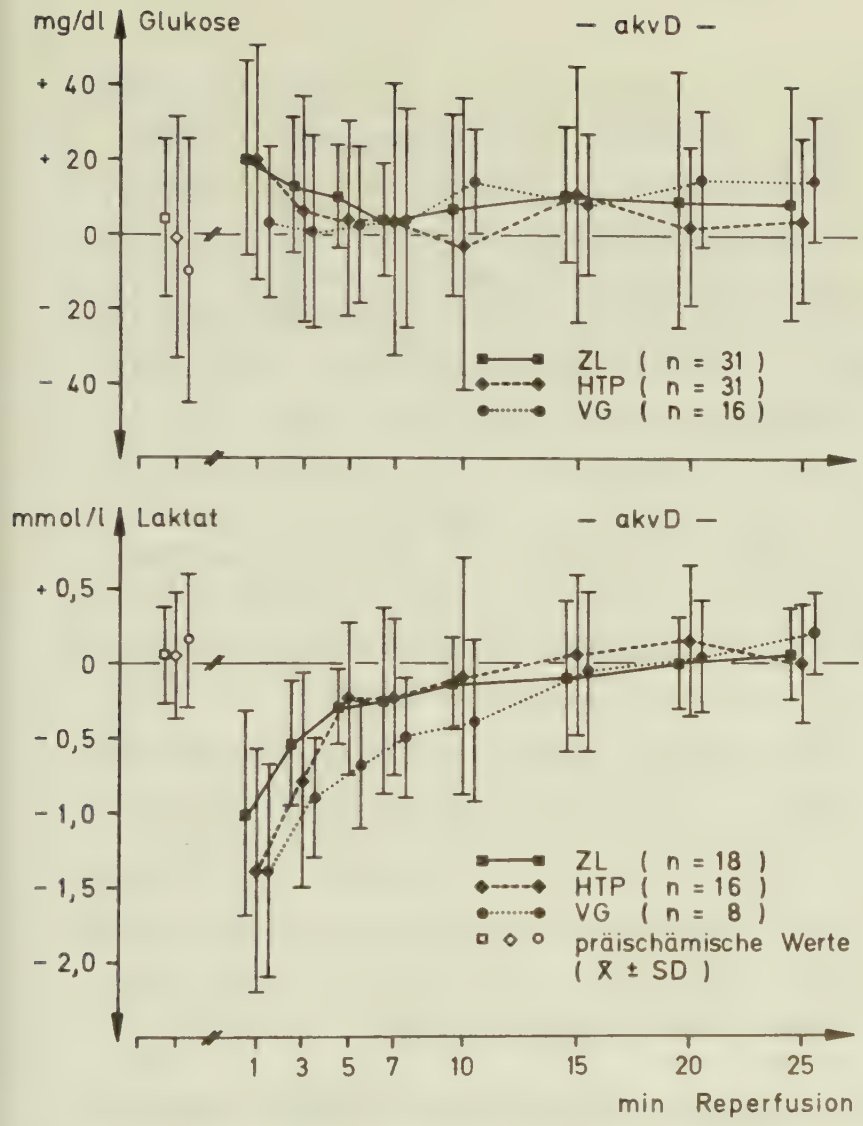

Abb. 12: Verhalten der akvD in der ZL-, HTP- und Vergleichsgruppe (VG)
oben: Glukose
unten: Laktat

Wiederfreigabe der Koronardurchblutung spülen die Herzen zunächst Laktat aus. Signifikante Differenzen zwischen den drei Gruppen sind nicht zu beobachten hinsichtlich der Höhe der Laktatabgabe, jedoch im Hinblick auf den Zeitpunkt, an dem die Laktatabgabe in eine -aufnahme übergeht: Bei den Herzen der ZL-Gruppe findet dieser Umschlag im Mittel nach 18 min statt, in der VG nach 15 min und nach Anwendung der HTP-Lösung bereits nach 12 min.

Als Maß für die Hämodilution ist der Hb-Wert mitbestimmt: Die präischämischen Werte liegen in allen Gruppen im Mittel bei ca. 10 g/dl, während der Reperfusionsphase zwischen 10 und 12 g/dl, wobei zu berücksichtigen bleibt, daß das Gerät (ABL 2) nur einen ungefähren Wert angibt, der bis zu 2 g/dl zu hoch angenommen werden muß.

Um eine grobe Beeinflussung der vorn aufgeführten Blutparameter (z.B. des K^+) durch die Hämolyserate ausschließen zu können, haben wir das freie Hb im Plasma analysiert. Die präischämischen Werte liegen durchschnittlich zwischen 9 und 12 mg/dl, die während der Reperfusionsphase zwischen 37 und 59 mg/dl, wobei die kv. Werte immer etwas höher (bis zu 11 mg/dl) als die art. sind.

4.2. Darstellung der laborchemischen Befunde, aufgeschlüsselt nach Diagnosen

In Abb. 13 oben wird der Verlauf der akvD. des K^+ bei ZL gezeigt, in Abb. 13 unten der bei HTP, jeweils getrennt dargestellt für HOCM-, EKE- und DKE-Operationen. Die Pa-

tienten mit DKE zeigen in der ZL-Gruppe den höchsten K^+-Verlust zu Beginn der Reperfusion, während sich die anschließende Phase der K^+-Aufnahme in allen drei Vitiumgruppen ähnlich verhält. In den HTP-Gruppen dagegen zeigen sich bezüglich des initialen K^+-Verlustes kaum Unterschiede in Abhängigkeit vom Vitiumtyp. Die DKE-Patienten lassen jedoch in der späten Reperfusionsphase die höchste K^+-Aufnahme erkennen. Auffallend ist der über die gesamten 25 min zu beobachtende K^+-Verlust der HOCM-Patienten bei HTP.

Das Verhalten der Na^+- und Ca-Werte der einzelnen Untergruppen und ihrer akvD entspricht im wesentlichen dem bereits vorn bei der Darstellung der Gesamtgruppen von ZL und HTP beschriebenen Verlauf.

Die folgende Abb. 14 gibt - analog dem Verhalten der akvD des K^+ - die des P O_2 bei ZL bzw. HTP wieder. In beiden KP-Gruppen weisen die HOCM-Patienten die geringste O_2-Aufnahme nach Ischämiebelastung auf, deutlich sichtbar ab der 5. min. Die höchste O_2-Aufnahme zeigen bei ZL die Herzen nach DKE, bei HTP die nach EKE. Ungeklärt ist die fehlende O_2-Aufnahme in der DKE-Gruppe nach Anwendung der HTP-Lösung.

Die hier nicht wiedergegebenen graphischen Darstellungen der akvD der pH-Werte, P O_2, SBK und SBE lassen keine typischen Veränderungen im Hinblick auf das zugrundeliegende Vitium erkennen. Nur das Verhalten des pH bei den DKE-Operationen in der ZL-Gruppe zeigt eine deutlich höhere

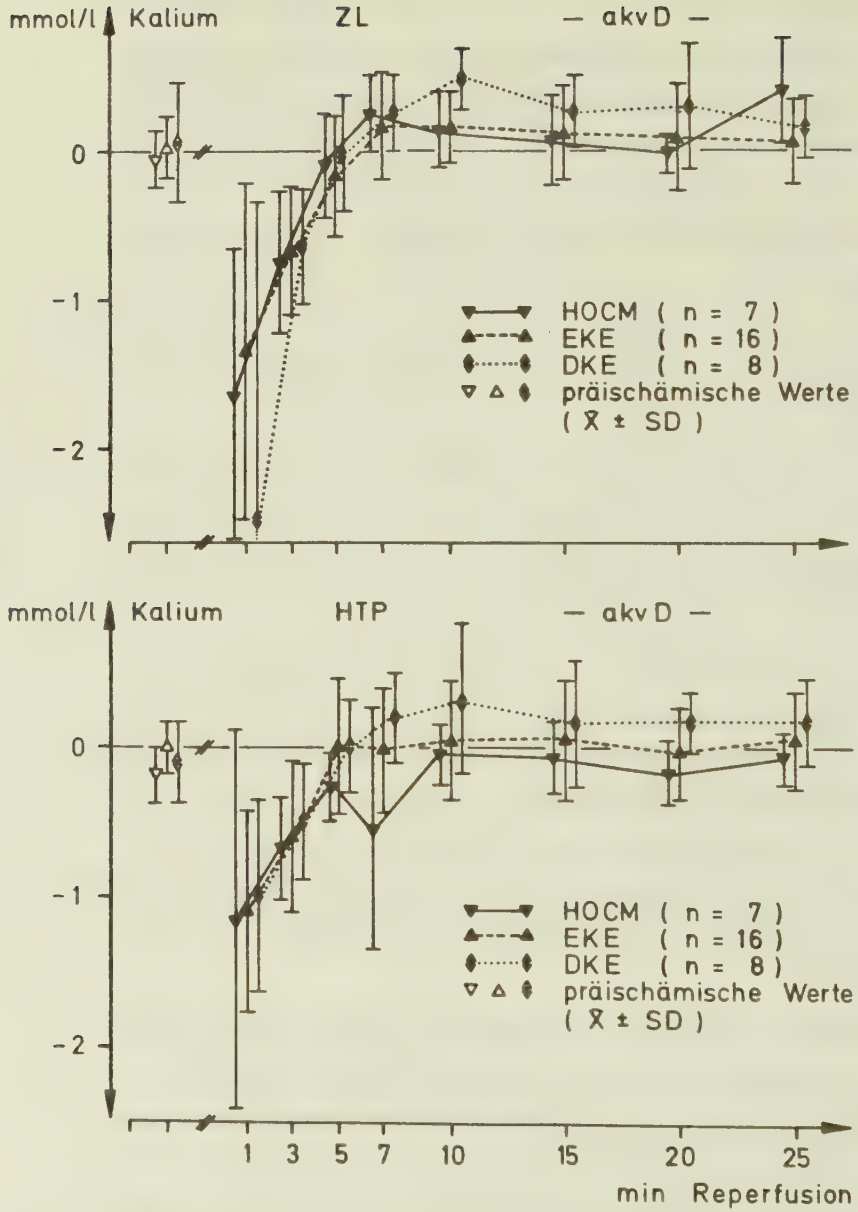

Abb. 13: Verhalten der akvD des Kaliums, aufgeschlüsselt nach Diagnosen

oben: bei ZL

unten: bei HTP

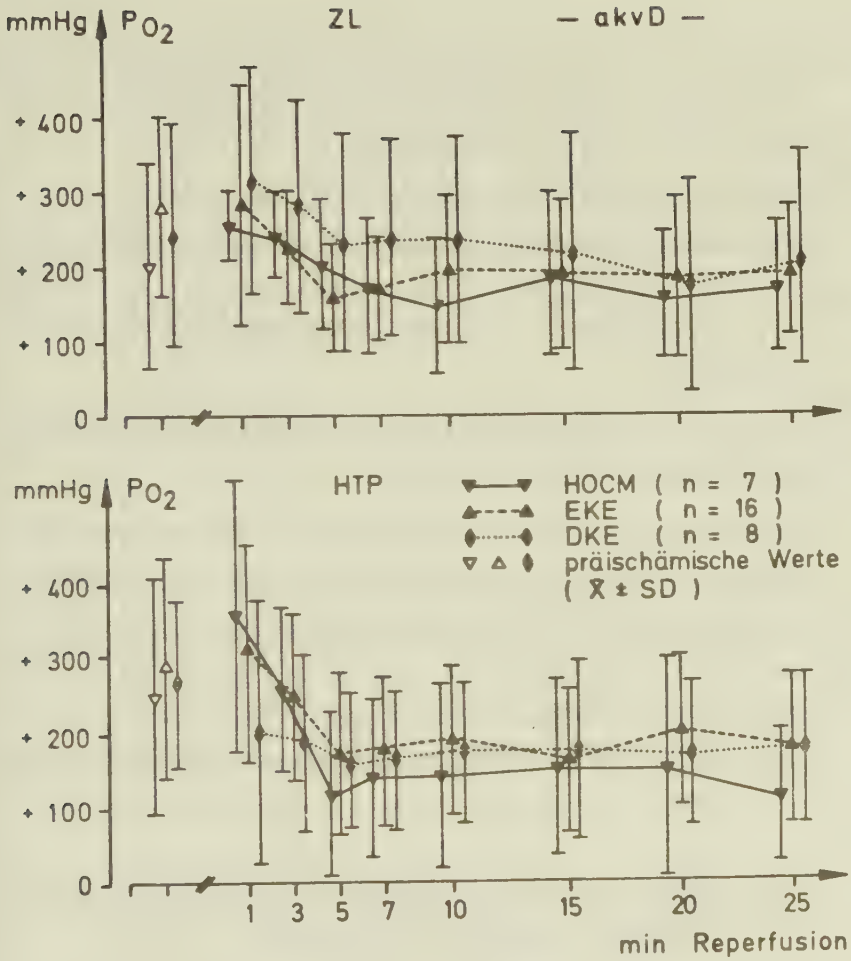

Abb.: 14: Verhalten der akvD der O_2-Partialdrücke, aufgeschlüsselt nach Diagnosen

oben: bei ZL unten: bei HTP

Ausspülung saurer Valenzen mit dem Koronarsinusblut gegenüber EKE und HOCM, welche sich auch durch die Bestimmungen des P CO_2 und SBK bestätigen läßt.

Hinsichtlich der postischämischen Glukoseaufnahme sind ebensowenig Abhängigkeiten vom Vitiumtyp aufzuzeigen wie in Bezug auf die Höhe der Laktatabgabe und des Zeitpunktes der Umstellung des Herzstoffwechsels von Laktatabgabe zu -aufnahme.

Sämtliche mittleren Hb-Werte in der Reperfusionsphase liegen zwischen 10 und 12 mg/dl.

Das freie Hb im Plasma zeigt jedoch in Relation zur Dauer der Operation bzw. EKZ und damit auch vom Vitiumtyp unterschiedlich hohe Werte. Die postischämisch analysierten Mittelwerte liegen bei den HOCM-Patienten zwischen 26 und 44 mg/dl, nach EKE zwischen 36 und 57 mg/dl und nach DKE zwischen 45 und 68 mg/dl ohne wesentliche Unterschiede bei ZL und HTP.

4.3. Darstellung der laborchemischen Befunde, aufgeschlüsselt nach klinischen Schweregraden

Die Herzen der HTP-Gruppe des klin. Schweregrades IV (Abb. 15) zeigen in den ersten Minuten der Reperfusion keinen höheren K^+-Verlust als die der Schweregradklasse III, im Verlauf der weiteren Reperfusionsphase jedoch eine deutlich stärkere K^+-Aufnahme. In den entsprechenden Gruppen nach Anwendung der ZL geben die Herzen der Patienten des klin. Schweregrades III in den frühen Minuten signifikant

mehr K^+ ab als bei IV; jedoch ist auch hier ab der 15. min eine geringfügig höhere K^+-Aufnahme in der Schweregradklasse IV zu beobachten. Der Verlauf der akvD-Kurven bei IV ist nach Gebrauch der ZL oder HTP-Lösung sehr ähnlich. Beim klin. Schweregrad III dagegen schneiden die Herzen der ZL-Gruppe signifikant schlechter ab gegenüber HTP im Sinne eines höheren K^+-Verlustes mit anschließend deutlicherer Aufnahme von K^+.

Die Elektrolyte Na^+ und Ca weisen den bereits aufgezeigten Verlauf auf. Es fällt eine gering höhere Aufnahme dieser Substanzen in den ersten Reperfusionsminuten auf jeweils bei den Herzen der Patienten des klin. Schweregrades III.

Das Verhalten der akvD des P O_2 beider KP-Gruppen (Abb. 16) zeigt deutlich, daß die Herzen im klin. Schweregrad IV nahezu über die gesamte Beobachtungszeit mehr O_2 aufnehmen als die bei III. In beiden Schweregradklassen nehmen die Herzen der ZL-Patienten mehr O_2 auf als die der HTP-Gruppe mit Ausnahme der ersten Minuten bei IV.

Die Bestimmungen der pH-Werte lassen in der HTP-Gruppe eine stärkere myokardiale Azidose bei den Herzen des klin. Schweregrades IV - besonders in der frühen postischämischen Phase - erkennen, in der ZL-Gruppe dagegen bei III.

Das Verhalten von P CO_2, SBK und SBE bestätigt nach Anwendung der ZL, daß beim klin. Schweregrad III signifikant mehr saure Valenzen abgefangen werden müssen als bei IV. In der HTP-Gruppe wird die stärkere Azidoseneigung bei IV jedoch nicht durch analoges Verhalten dieser drei Parame-

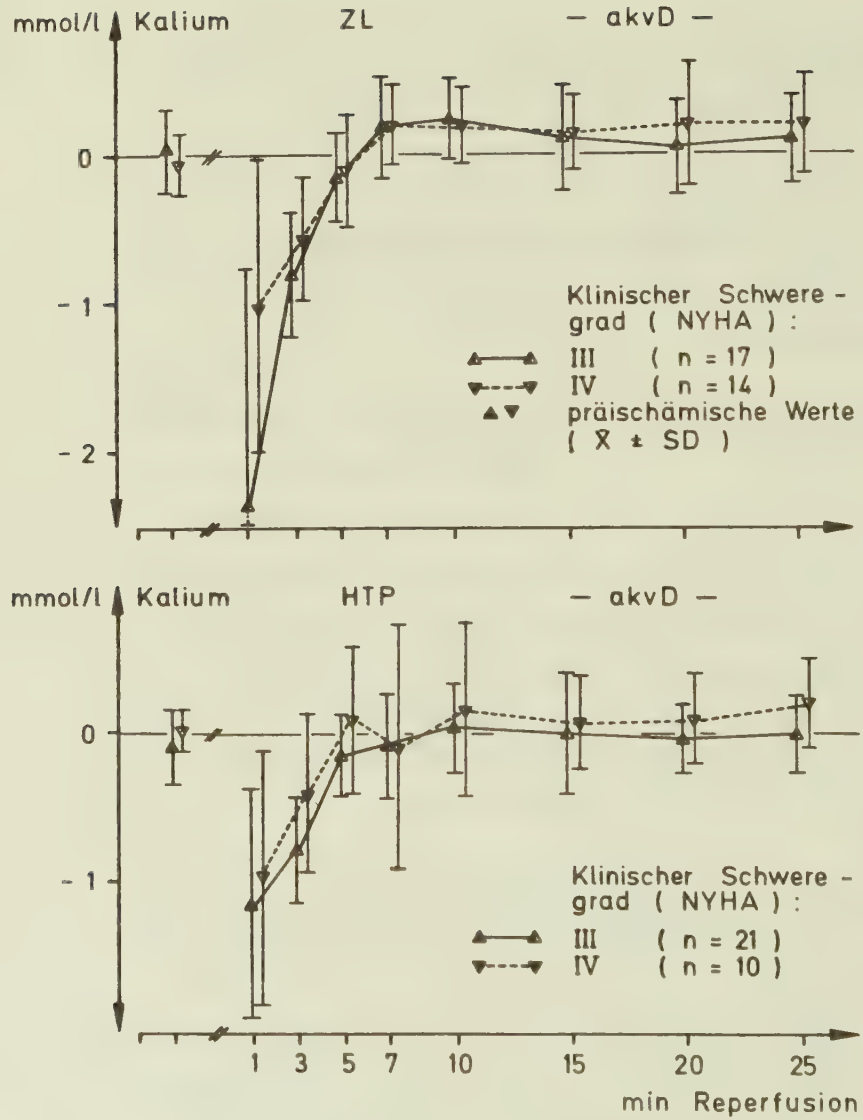

Abb. 15: Verhalten der akvD des Kaliums, aufgeschlüsselt nach klinischen Schweregraden III und IV
oben: bei ZL unten: bei HTP

ter bestätigt. Vergleicht man beide Lösungsgruppen miteinander, so entsteht der Eindruck, daß im klin. Schweregrad IV die Herzen der HTP-Gruppe eine stärkere Azidose mit entsprechender Pufferung aufweisen als die der ZL-Gruppe. In der Schweregradklasse III dagegen ist kein Unterschied im Hinblick auf die angewendete Lösung zu erkennen.

Die Herzen der Patienten, die präoperativ dem klin. Schweregrad IV zugeordnet waren, zeigen in beiden KP-Gruppen - deutlicher bei der ZL als bei HTP - während der gesamten Reperfusionsphase eine höhere Glukoseaufnahme als die des klin. Schweregrades III.

In den HTP-Gruppen geben die Herzen der Schweregradklasse IV initial signifikant mehr Laktat ab als bei III, und sie benötigen länger (17 min bei IV gegenüber 9 min bei III) bis zum Beginn der myokardialen Laktataufnahme. Das Verhalten der akvD des Laktats in den entsprechenden ZL-Gruppen weist in beiden Schweregradklassen große Ähnlichkeit auf. Sowohl beim klin. Schweregrad III als auch IV benötigen die durch ZL protektionierten Herzen länger bis zur Umstellung von Laktatabgabe zu -aufnahme: beim klin. Schweregrad III 16 min bei ZL gegenüber 9 min bei HTP und beim klin. Schweregrad IV 19 min bei ZL gegenüber 17 min bei HTP.

Die postischämischen Hb-Werte liegen in allen vier Untergruppen zwischen 10 und 12 mg/dl.

Die mittlere Hämolyserate während der Reperfusionsphase gleicht sich ebenfalls in allen Untergruppen und schwankt zwischen 32 und 71 mg/dl freies Hb, mit leicht erhöhten

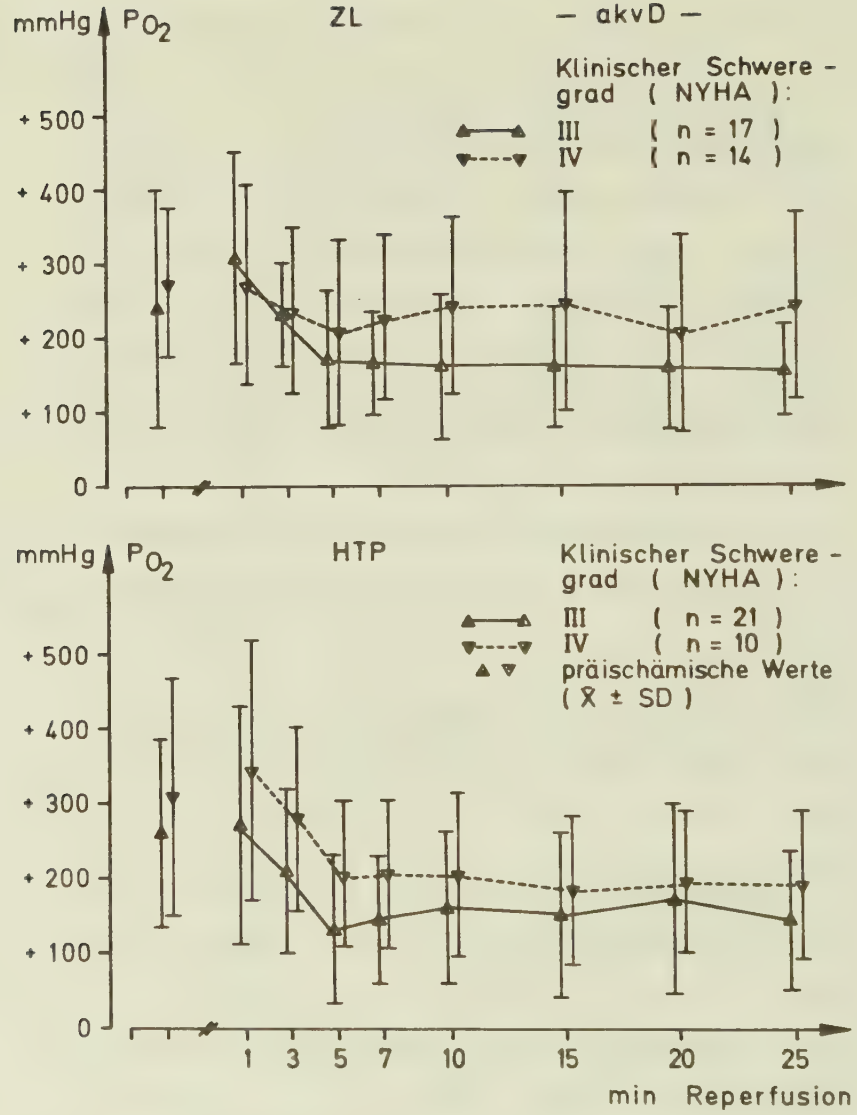

Abb. 16: Verhalten der akvD der O_2-Partialdrücke, aufgeschlüsselt nach klinischen Schweregraden III und IV

oben: bei ZL unten: bei HTP

Werten nur in der HTP-Gruppe des klin. Schweregrades IV.

4.4. Darstellung der laborchemischen Befunde, aufgeschlüsselt nach Dauer der Aortenabklemmzeit

Im folgenden werden die Befunde derjenigen Patienten gesondert betrachtet, die intraoperativ eine AAZ von 90 min und länger aufwiesen.

Das Diagramm (Abb. 17), das die akvD der K^+-Werte beider KP-Gruppen mit einer AAZ ≥ 90 min zeigt, macht den höheren initialen K^+-Verlust mit folgender stärkerer K^+-Aufnahme in der ZL-Gruppe deutlich. Die beiden Kurvenverläufe ähneln ansonsten sehr denen der Gesamtgruppen von ZL bzw. HTP in Abb. 5.

Das Verhalten der akvD-Kurven des Na^+ und Ca weicht nicht von den bereits beschriebenen Befunden ab. Mit Ausnahme des Na^+ bei ZL ist auffallend, daß in allen anderen Untergruppen die Herzen mit langer AAZ etwas weniger dieser Ionen aufnehmen.

Die Kurvenverläufe der akvD des P O_2 (Abb. 18) verdeutlichen die höhere O_2-Aufnahme bei den Herzen nach Myokardprotektion mit ZL gegenüber HTP. Gegenüber den in Abb. 8 dargestellten Gesamtgruppen nehmen die Herzen bei HTP eher weniger, bei ZL eher mehr O_2 während der Reperfusionsphase auf, wenn eine AAZ ≥ 90 min vorausgeht.

Der rechnerisch annäherungsweise bestimmte und in Abb. 9 unten dargestellte O_2-Verbrauch der ZL- und HTP-Herzen nach einer AAZ ≥ 90 min läßt weder einen eindeutig höheren

Verbrauch in einer der beiden KP-Gruppen erkennen, noch gibt er einen Hinweis darauf, daß die Herzen nach längerer Ischämiebelastung besonders viel oder wenig O_2 utilisieren.

Die Messung der pH-Werte (Abb. 18 unten) ergibt eine höhere H^+-Abgabe in der ZL-Gruppe gegenüber HTP. Beide Kurven gleichen in etwa denen der Gesamtgruppen in Abb. 10. Nur die akvD-Werte in der 1. min der Reperfusionsphase deuten auf eine stärkere Azidose nach längerer AAZ.

Die hier nicht aufgeführten akvD-Kurven von P CO_2, SBK und SBE unterstreichen durch ihren Verlauf die stärkere Verschiebung der Stoffwechselsituation in Richtung Azidose in der ZL-Gruppe.

Eine höhere Glukoseaufnahme während der postischämischen Erholungsphase in der ZL- gegenüber der HTP-Gruppe wird aus Abb. 19 oben ersichtlich.

Die Höhe der Aufnahme weicht nicht wesentlich von der der Gesamtgruppen in Abb. 12 oben ab.

Die letzte der Abbildungen (Abb. 19 unten) gibt andeutungsweise Auskunft über den Laktatstoffwechsel des Herzens: Während die initiale Laktatabgabe in beiden KP-Gruppen nahe zu identisch ist, benötigen die Herzen bei ZL jedoch länger (17 min) als die bei HTP (14 min), bis sie wieder zur Laktataufnahme fähig sind. Gegenüber den Gesamtgruppen in Abb. 12 unten schneiden die Herzen mit einer AAZ ≥ 90 min - betrachtet man den Zeitpunkt des Positivwerdens der akvD in der HTP-Gruppe eher schlechter, bei ZL etwas besser ab.

Die Hb-Analysen ergeben im Mittel Werte zwischen 10 und

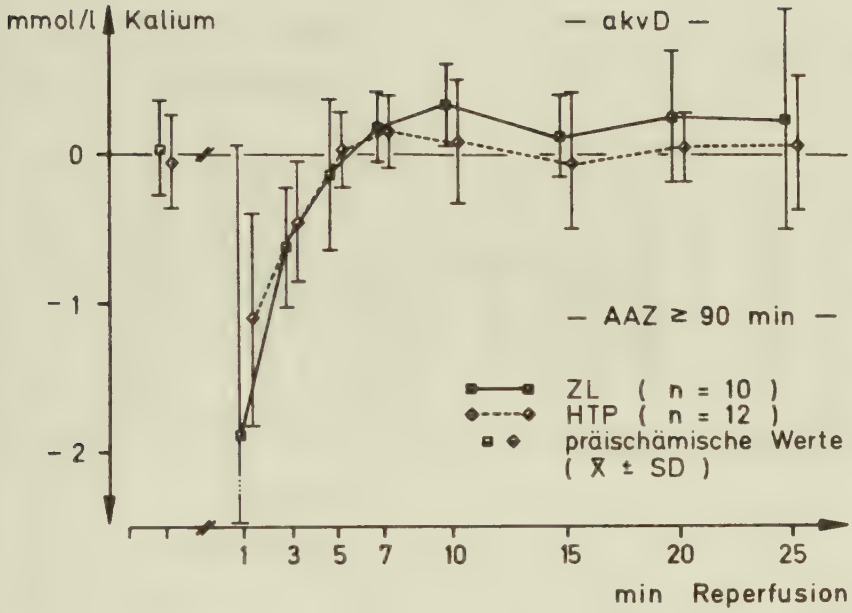

Abb. 17: Verhalten der akvD des Kaliums in der ZL- und HTP-Gruppe nach einer AAZ ≥ 90 min

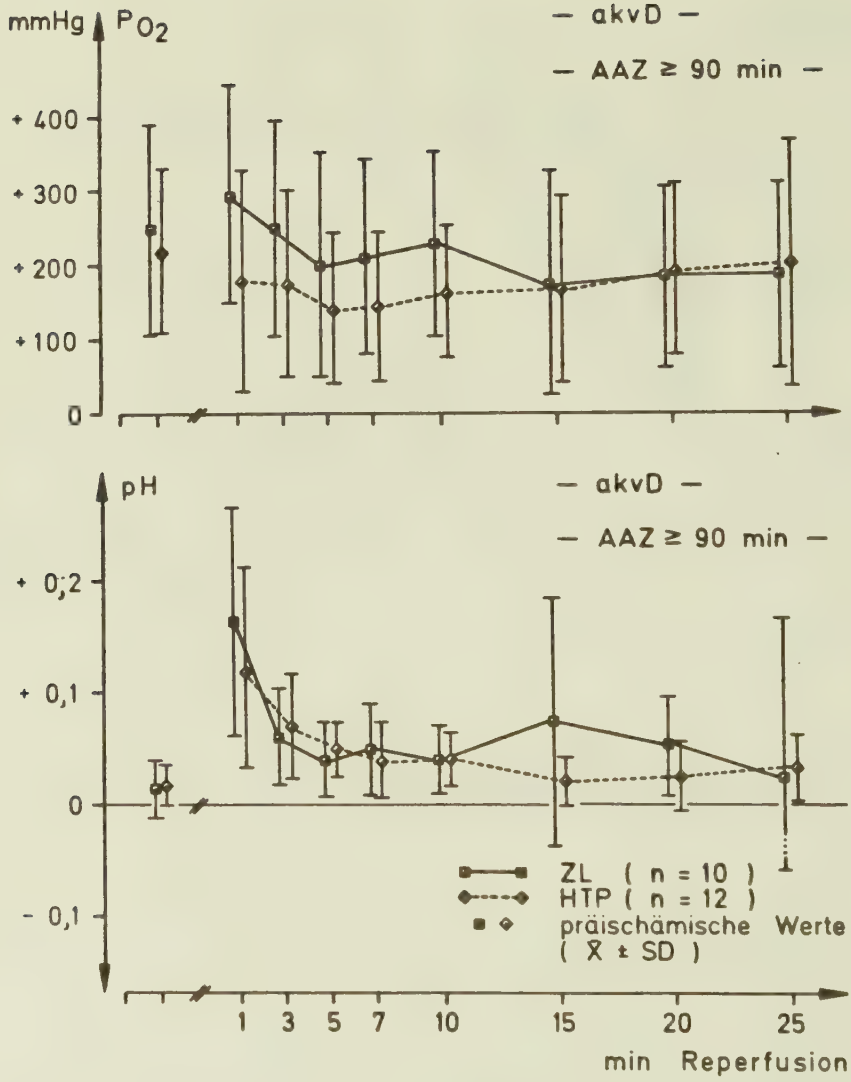

Abb. 18: Verhalten der akvD in der ZL- und HTP-Gruppe nach einer AAZ ≥ 90 min

oben: O_2-Partialdruck unten: pH-Wert

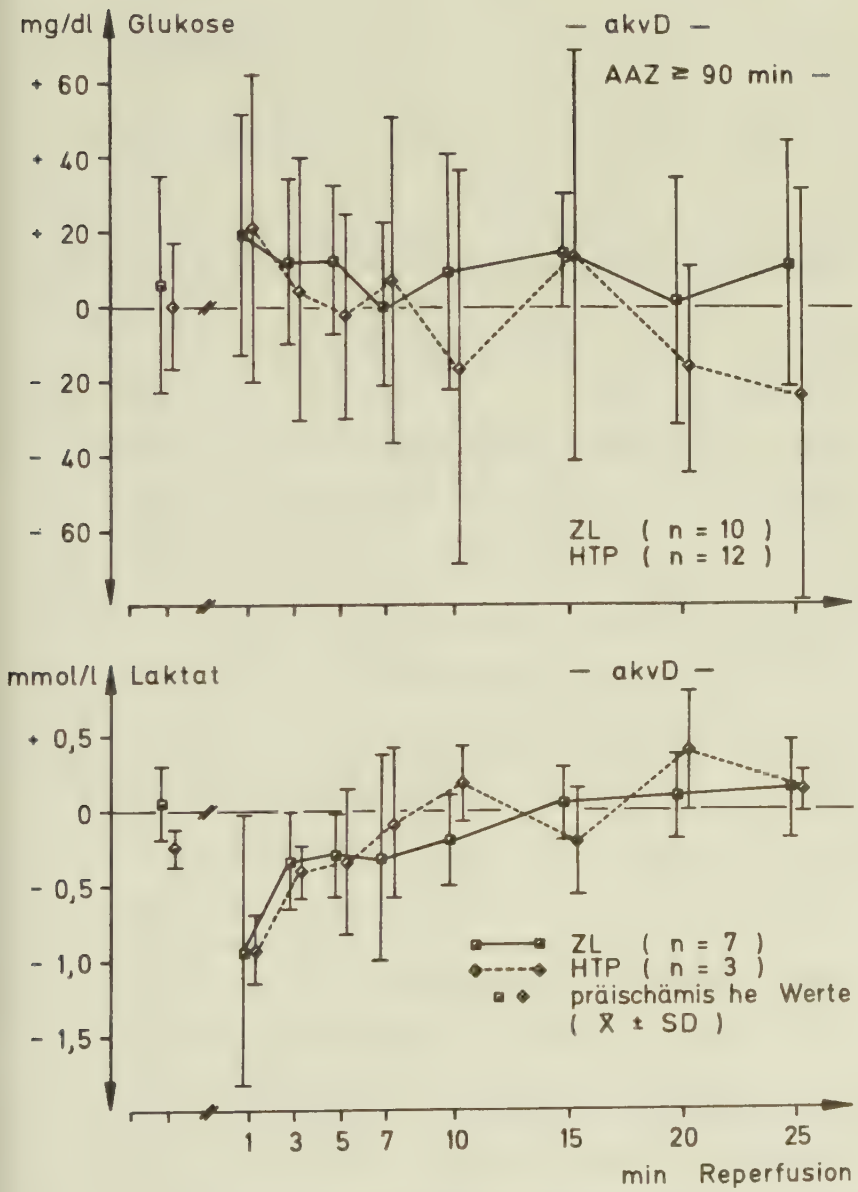

Abb. 19: Verhalten der akvD der ZL- und HTP-Gruppe nach einer AAZ ≥ 90 min

oben: Glukose unten: Laktat

5. DISKUSSION

Für die Diskussion der eigenen, ausführlich dargestellten Ergebnisse ergeben sich hinsichtlich der Vor- und Nachteile der angewandten myokardprotektiven Verfahren eine Reihe von Aspekten. Dabei interessieren vor allem zwei Fragen:

1. Lassen sich Unterschiede zwischen den zwei angewandten KPL (Zl und HTP) aufzeigen? Beide Lösungen sind bezüglich Elektrolytzusammensetzung, Osmolalität, pH-Wert usw. sehr ähnlich; sie unterscheiden sich aber dennoch grundlegend durch das Pufferprinzip, welches mit der HTP-Lösung verwirklicht ist. Vom physiologischen Standpunkt aus ist ein großer Vorteil dieser Lösung im Hinblick auf eine Verbesserung der myokardialen Ischämietolerenz gegenüber der ungepufferten Lösung (ZL) zu erwarten. Also läßt sich die Fragestellung unter folgendem Aspekt präzisieren:
   Ist es anhand der in dieser Studie erhobenen Befunde möglich, die Vorteile des Pufferprinzips bei KPL zur Verbesserung der Myokardprotektion, welche in experimentellen Untersuchungsreihen bereits gezeigt werden konnten (BRETSCHNEIDER, 155; PREUSSE et al., 147,163, 164), klinisch zu bestätigen?
2. Wie läßt sich die Anwendung der KPL gegenüber einem herkömmlichen, in Düsseldorf angewandten myokardprotektiven Verfahren - der intermittierenden Koronarischämie - beurteilen?

Nachdem ein Rückblick in die Geschichte der KPL diese Studie eingeleitet hat, soll ein Ausblick in die Zukunft sie abschließen.

5.1. Vor- und Nachteile der kardioplegen Technik

Dem eigentlichen Vergleich der blutchemischen Befunde seien noch einige Bemerkungen zur Applikationstechnik der KP vorangestellt.

Sowohl die in Tab. 4 aufgeführten Mittelwerte von perfundiertem Volumen und Perfusionszeiten als auch der in Abb. 3 dargestellte Einzelverlauf einer Operation (Doppelklappenersatz bei AV+MV mit HTP) zeigen, wie gut es in der Klinik möglich ist, sich an die in Kapitel 3.1.2. beschriebenen Richtlinien zur Applikationsweise zu halten. Es soll an dieser Stelle noch einmal betont werden, daß die Ausdrücke "KPL" und "myokardprotektives Verfahren" nicht identisch sind, sondern daß letzterer der übergeordnete Begriff ist, zu dem die KPL, die Applikationstechnik und unter Umständen noch weitere Maßnahmen wie etwa Prämedikation, Narkose u.a. gehören (BRETSCHNEIDER,1,159). In ähnlicher Weise muß man auch den Ausdruck der "Ischämiebelastung" betrachten: Er ist nicht gleichbedeutend mit "Ischämiedauer", denn die Belastung ist temperaturabhängig, und da wiederum ist nicht die mittlere Herztemperatur limitierend, sondern der myokardiale Bezirk mit der höchsten Temperatur (BRETSCHNEIDER, 1).

Die Vorschriften, eine gewisse minimale Menge an KPL zu perfundieren, aber auch eine Perfusionsdauer von 8 - 10 min zu gewährleisten, stehen im Zusammenhang mit Äquili-

brierungsprozessen zwischen der KPL und dem intravasalen sowie interstitiellen Raum, auf denen ein wichtiges Wirkungsprinzip der BRETSCHNEIDER-KP beruht. Experimentell sind diese Vorgänge recht exakt untersucht (PREUSSE et al., 166): Nach ca. 5 min Perfusion haben sich Lösungs- und Herztemperatur genähert; nach ca. 7 min ist der Koronarwiderstand auf ein Minimum reduziert sowie die Natrium- und Kalzium-Äquilibrierung abgeschlossen; der O_2-Verbrauch fällt während der Perfusion und ist nach ca. 9 - 10 min am geringsten. Aus Abb. 3 wird anhand der Temperaturverläufe ersichtlich, daß nach ca. 6 min kardiopleger Perfusion die retrokardiale Temperatur zwar nicht das Niveau der Lösungstemperatur erreicht hat, daß sie dann aber nicht mehr weiter absinkt. Zwischen der 5. und 7. min liegt auch der Zeitpunkt, zu dem bei nahezu konstant gehaltenem Perfusionsdruck das Perfusionsvolumen diskret, aber langsam ansteigt: Das deutet auf eine Verminderung des Koronargefäßwiderstandes hin. Eine Perfusionsdauer von 8 - 10 min ist also in der Klinik sicherlich wünschenswert, um eine ausreichende Protektion auch von Herzen mit hypertrophiertem Myokard und Koronargefäßstenosen zu garantieren. Es ist davon auszugehen, daß bei den meisten Patienten, die zur Operation kommen, bereits eine Herzhypertrophie vorliegt. Es besteht noch keine einheitliche Auffassung darüber, ob hypertrophierte Herzen empfindlicher gegen einen Sauerstoffmangel sind (KIRSCH et al., 96), oder ob sie ihn aufgrund einer Art "Gewöhnung" besser tolerieren können

(SEYBOLDT-EPTING et al., 94; FENCHEL et al., 106). Solange diese Frage aber nicht hinreichend geklärt ist, sollte man immer die schlechtere Konstellation, also die größere Gefährdung hypertrophierter Herzen, annehmen.

Ähnlich verhält es sich mit den Koronargefäßstenosen: Experimentell wurde gezeigt, daß die Myokardprotektion in Bezirken hinter Stenosen ineffektiv sein kann (MITTMANN et al., 167). MAC GREGOR et al. (168) wiesen darauf hin, daß distal dieser Stenosen ein effektiver Temperaturausgleich nicht zustande kommt. Temperaturgradienten innerhalb des Herzens, die automatisch mit Myokardbezirken einhergehen, die weniger gut protektioniert sind als andere, werden u.a. für eine schlechte postischämische Erholung und vor allem auch für Rhythmusstörungen verantwortlich gemacht.

All diesen zusätzlichen Gefährdungen von seiten des Herzens muß also eine myokardprotektive Methode Rechnung tragen. Die BRETSCHNEIDER-KP tut dies, indem sie im Falle einer ausgeprägten Hypertrophie und/oder Koronargefäßstenosen einen etwas erhöhten Perfusionsdruck vorsieht, um dennoch die erforderlichen Äquilibrierungsprozesse im gesamten Myokard zu sichern.

Die Technik der BRETSCHNEIDER-KP birgt jedoch einige methodische Probleme in sich, die nicht völlig zu vermeiden sind. Eines betrifft die selektive Perfusion der Koronararterien. In unserem Beobachtungszeitraum von November 1978 bis Januar 1980 war es dreimal - jedesmal bei AV -

nicht möglich, die rechte Herzkranzarterie zu perfundieren. Bei zwei dieser Patienten war das Ostium zwar vorhanden, aber die Kanülierung war so schwierig, daß eine ausreichende Perfusion nicht zustande kam. Beide Patienten zeigten nach Wiedereröffnung der Aorta, wenn auch nur kurz andauernde Überleitungsstörungen. Bei einer weiteren Patientin war das rechte Koronarostium - bei makroskopisch vorhandener rechter Koronararterie - nicht darstellbar. Während des Perikardverschlusses trat Kammerflimmern auf, das auf eine Hypokaliämie und mechanische Irritation zurückgeführt wurde. Das gleiche Ereignis wiederholte sich einige Stunden nach dem Eingriff. Zusätzlich war während der Operation ein AV-Block 3. Grades aufgetreten, der später die Implantation eines Schrittmachers erforderlich machte. - Sicherlich lassen sich mehrere Ursachen für diese Episoden und die Auswirkungen auf das Reizleitungssystem diskutieren. Aber eine mangelhafte Protektion des AV-Knoten-Areals, das in mehr als 90 % aus der rechten Koronararterie versorgt wird, während derartiger Ischämiephasen ist sicherlich nicht auszuschließen.

Es muß also die Forderung nach einer exakten Kanülierung und Perfusion beider Koronararterien mit Nachdruck gestellt werden. In Fällen, wo dies aus anatomischen Gründen nicht möglich ist, sollte zumindest die Kombination mit einer ausreichend langen und tiefen lokalen Hypothermie eine conditio sine qua non darstellen.

Ein weiteres Problem für die effektive Myokardprotektion

ergibt sich aus dem unterschiedlich stark entwickelten nichtkoronaren Kollateralfluß. Im Koronarsinus bzw. rechten Vorhof kann Blut aus mediastinalen Gefäßen sowie aus THEBESIschen Venen erscheinen. Insbesondere ist es immer wieder eindrucksvoll zu sehen, wie aus den gerade mit KPL perfundierten Koronararterien retrograd Blut austritt. Daraus ergibt sich bei kardioplegischen Herzen eine frühzeitige Wiedererwärmung und eine Auswaschung der KPL. Außerdem bleibt das Operationsfeld nicht blutfrei. Es sollte aber darüber hinaus nicht vergessen werden, daß dieses Blut aus dem parakoronaren Gefäßsystem als Energielieferant für das ischämische Myokard anzusehen ist (BRETSCHNEIDER, 1; GOLDSTEIN et al., 70). Das gilt für das Blut als O_2-Lieferant. Andererseits führt die damit verbundene Wiedererwärmung zu einer nicht erwünschten, vorzeitigen Anregung energiefordernder Reaktionen. Bei der Gesamtbeurteilung dieses Problems stehen demnach die Nachteile im Vordergrund.

HETZER et al. (169) haben bei 54 Patienten diesen Kollateralfluß gemessen: Auffällig war eine sehr große individuelle Streubreite. Maximal können diese Kollateralen 6 % des Gesamtkoronarflusses ausmachen. Es fand sich eine gewisse Relation zur Art des Vitiums: Bei Mitralfehlern war der Kollateralfluß relativ gering, etwas stärker bei Aortenvitien und stark ausgeprägt bei Patienten mit KHK. Eine Korrelation zum Grad der Erwärmung fanden die Untersucher jedoch nicht. Die weite individuelle Streuung der Größe

des parakoronaren Flusses bestätigen unsere eigenen Beobachtungen. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für eine Vorhersage des zu erwartenden Kollateralflusses.

Von den 5 Möglichkeiten, die BRETSCHNEIDER (1) zur Verminderung des Kollateralflusses angegeben hat,

- Senkung des Perfusionsdruckes der EKZ bei ausreichend tiefer Hypothermie
- Drainage der Koronarostien in Verbindung mit der Linksdrainage zur Erzielung eines retrograden Flusses der Kollateralen
- Prämedikation
- Reperfusion mit KPL in kürzeren Abständen
- kontinuierliche Perfusion einer speziell zu diesem Zwecke modifizierten KPL,

kommen in der Klinik praktisch nur die Punkte 4 und gegebenenfalls 1 in Frage. Punkt 3 ist möglicherweise ein Aspekt für Untersuchungen in der näheren Zukunft. Unsere klinischen Erfahrungen zeigen ebenfalls, daß nur die wiederholte Applikation von KPL die Nachteile des gesteigerten Kollateralflusses wirksam beherrschen kann. In den meisten Fällen genügt eine einmalige Reperfusion, so daß eine wesentliche Verlängerung der EKZ- bzw. Operationsdauer daraus nicht resultiert.

Ein weiteres, experimentell bearbeitetes Interesse gilt den Durchblutungsverhältnissen während der Reperfusionsphase, während der auch unsere blutchemischen Untersuchungen abliefen. Die Befürchtung, daß gewisse Myokardbe-

zirke - am ehesten ist dabei an das sehr vulnerable subendokardiale Gewebe zu denken - auch nach Aufhebung der eigentlichen Ischämie minderperfundiert werden und damit eine zusätzliche Schädigung erleiden, konnte zumindest im Experiment von MITTMANN et al. (170) ausgeräumt werden. Die Autoren beschreiben, daß es in den ersten 30 min der Reperfusionsphase nach hypothermer Ischämie wegen der Laktat-Azidose, der K^+-Ausspülung etc. vermutlich zu einem Anstieg des Koronarwiderstandes mit entsprechend verringertem Koronarfluß kommen kann. Es ergibt sich jedoch kein Anhalt für eine Unterperfusion - auch nicht des Subendokardiums - nach einer Ischämiephase von 60 min nach HTP-KP. Aber die Untersucher weisen ausdrücklich darauf hin, daß bei insuffizienter Myokardprotektion diese Autoregulation für die Koronardurchblutung versagen kann. SAGGAU et al. (171) bestätigen in diesem Sinne, daß die Myokarddurchblutung auf keinen Fall den limitierenden Faktor für die Wiederbelebbarkeit darstellt. - Aus diesen experimentellen Ergebnissen ziehen wir den Schluß, daß mit großer Wahrscheinlichkeit auch beim Patienten normale Durchblutungsverhältnisse während der Reperfusionsphase als Grundlage für die in dieser Zeit gewonnene Befundinterpretation angenommen werden dürfen.

Als untrennbar von der "myokardprotektiven Methode" ist neben Zusammensetzung der KPL und Applikationstechnik das Einhalten gewisser Temperaturbereiche zu beachten. Trotz zahlreicher Untersuchungen zu der Frage nach einer opti-

malen Temperatur gehen die Meinungen darüber bis heute auseinander: Während ROSENFELDT (172) und andere Untersuchergruppen empfehlen "je kühler, desto besser", vertreten andere Autoren den Standpunkt, daß es einen optimalen Temperaturbereich bei mittlerer Hypothermie gibt (GARDNER et al., 173: theoretisch bei 20 - 25°C, experimentell und klinisch bei 15 - 25°C; FLAHERTY et al., 174: bei 27°C). Dieser letzten Forderung wird an der Düsseldorfer Klinik durch eine Körperhypothermie während der EKZ ≤ 27°C entsprochen, die bei allen Operationen eingehalten wird. Während der Perfusion mit KPL wird das Herz darüber hinaus vom im Mittel 25 - 26°C zu Beginn auf ca. 11 - 17°C abgekühlt. Dieses Temperaturverhalten ist - eine bestimmte Lösungstemperatur, die zwischen 4 - 8°C betragen soll, vorausgesetzt - relativ einheitlich. Anders ist es jedoch vermutlich mit der sich anschließenden Phase der langsamen Herzerwärmung während der operativen Korrektur. BORST et al. (175) geben bei KHK eine Erwärmung des Herzens von 0,48°C/min und bei Klappenvitien von 0,36°C/min an. Kehren wir zurück zu Abb. 3 und gehen von der dort dargestellten Erwärmung des Myokards (gemessen mit der retrokardialen Sonde) von 12°C am Ende der kardioplegen Perfusion auf 25°C nach 40 min aus (was dem Zeitraum entspricht, den die Herztemperatur in diesem Falle zur Annäherung an die Bluttemperatur benötigt), so läßt sich daraus eine Differenz von 0,33°C/min berechnen, was recht gut mit den Befunden von BORST et al., die im Septum gemessen wurden, über-

einstimmt. Es bleibt also festzuhalten, daß während der Aortenabklemmphase eine einheitlich tiefe Hypothermie des Herzens nicht bestehen bleibt. Uns fiel auf, daß selbst eine Reperfusion mit KPL die Aufwärmung nur geringgradig verzögern konnte, wenn nicht mindestens eine Reperfusion über 5 min vorgenommen wurde. Diese Reperfusionsdauer wird jedoch nicht benötigt, um im EKG aufgetretene Kammeraktionen erneut zu unterbinden. Aufgrund der in dieser Studie gemachten Beobachtungen zum Temperaturverlauf während der KP ergeben sich folgende Schlußfolgerungen:

1. Die retrokardial plazierte Temperatursonde scheint uns als technisch einfache, nicht traumatisierende Methode zum Abschätzen der aktuellen Myokardtemperatur geeignet zu sein. Schwierigkeiten bereitet allerdings die Plazierung der Sonde bei Patienten nach Voroperationen mit entsprechenden Perikardverwachsungen.
2. Obwohl wir keinen eindeutigen Hinweis darauf haben, daß die langsame Wiedererwärmung des Herzens von Nachteil ist, darf man sicher davon ausgehen, daß eine konstante Hypothermie des Myokards zur Verbesserung der Myokardprotektion beiträgt.
3. Bei längeren Ischämiezeiten sollte nach 30 - 45 min eine Reperfusion über mindestens 5 min mit kalter KPL vorgenommen werden.

Bei den jeweils 31 ZL- und HTP-Patienten, bei denen die intraoperativen EKG-Befunde analysiert wurden, zeigt sich, daß die BRETSCHNEIDER-Methode einen der wichtigsten An-

sprüche an ein Herzstillstandsverfahren überhaupt, nämlich die schnelle Induktion eines vollständigen, diastolischen Herzstillstandes, der gleichzeitig mit der größtmöglichen Senkung des Energieverbrauchs verbunden und mit einer hohen PKr-Ausgangsreserve korreliert ist (BRETSCHNEIDER, 121,155), durchaus erfüllt: Ungefähr eine Minute nach Beginn der Perfusion ist der Stillstand durchschnittlich erreicht bzw. ca. 2 - 3 min nach Abklemmung der Aorta. Die Differenz von 1 - 2 min bedeutet für das Herz reine Ischämiebelastung. Diese kurze Phase ist sicher tolerabel und auch - aus technischen Gründen - nur wenig zu verkürzen. Jedoch sollte unbedingt darauf geachtet werden, daß diese Zeitspanne der Ischämie bei jedem einzelnen Patienten so kurz wie möglich gehalten wird. - Eine halbe bis dreiviertel Minute nach Wiederfreigabe der Koronarzirkulation werden durchschnittlich wieder EKG-Aktionen sichtbar, meist schnell gefolgt von sichtbaren Herzkontraktionen. Kurze Phasen von Kammerflimmern treten während der Einleitung und/oder Aufhebung des Herzstillstandes bei vielen Patienten auf. Entflimmert sich das Herz nach Beendigung der Ischämie nicht spontan, ist dies meist mit einem oder mehreren Elektroschocks möglich. Jedoch kann die Beseitigung von Kammerflimmern auch Schwierigkeiten bereiten. Läßt sich das Myokard nicht bei den ersten Defibrillationsversuchen entflimmern, so ist dies meist nach einigem Zuwarten mit ausreichender Reperfusion und Wiedererwärmung möglich. Gelingt dies nicht, so bleibt als ultima ratio die

erneute Ruhigstellung des Herzens durch Injektion von KCl in die kurzfristig abgeklemmte Aortenwurzel mit anschließender erneuter Defibrillation. Während unseres Beobachtungszeitraumes ist dies zweimal vorgekommen. Beide Patienten sind nach der Operation bei Zeichen der Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen verstorben. Auch wenn sich ein direkter Kausalzusammenhang sicherlich nicht annehmen läßt, muß man das intraoperative, nahezu irreversible Kammerflimmern sicherlich als prognostisch ungünstiges Ereignis betrachten.

5.2. Vergleich der angewandten myokardprotektiven Methoden

Da es sich bei dieser Studie nicht um randomisierte Kollektive handelt, und da in der Klinik eine exakte Standardisierung der Methode wie im Tierexperiment niemals möglich ist, weil sie den individuellen Belangen des Patienten nicht gerecht zu werden vermag, bleibt dennoch zu betonen, daß allgemeine Behandlungsmaßnahmen, z.B. Narkose, Medikation, Anwendung der EKZ, Hypothermie und operatives Vorgehen sehr strengen Richtlinien unterliegen und daß davon ausgegangen werden darf, daß unter diesen Gesichtspunkten jeder Patient praktisch gleich behandelt worden ist. Das ist wichtig, da in der Literatur schon mehrfach der Einfluß beispielsweise der Narkose (BRETSCHNEIDER, 1; SPIECKERMANN et al., 138, 139) auf die Ischämietoleranz des Herzens herausgestellt wurde. Auch die Primärfüllung des extrakorporalen Systems wirkt sich unter anderem auf die Erholung metabolischer Parameter während der Reperfusions-

phase aus: Dem Ringer-Laktat konnte dabei experimentell eine günstige Wirkung zugeschrieben werden (PREUSSE et al., 158). Beim operativen Vorgehen verdient vor allem das sichere Vermeiden einer Myokardüberdehnung besondere Beachtung. Es ist seit langem akzeptiert, daß eine Überdehnung, für die besonders das diastolisch stillgelegte, schlaffe Herz anfällig ist, deletäre Folgen für die postischämische Reanimierbarkeit haben kann (GERBODE et al., 27; ROSS et al., 30; KAPLAN et al., 33; HELMSWORTH et al., 36). Bei unserem Vorgehen wird durch unmittelbare Entlastung des rechten Herzens sowie transatriale oder transventrikuläre Drainage des linken Ventrikels immer einer Überdehnung vorgebeugt.

Beide KP-Gruppen mit jeweils 31 Patienten, bei denen blutchemische Analysen durchgeführt wurden, waren hinsichtlich der Aufteilung in verschiedene Diagnosegruppen genau gleich und bezüglich klinischem Schweregrad, Alter, Dauer der EKZ, Hypothermie und Ischämiedauer sehr ähnlich. Etwas differierend war die Geschlechtsverteilung. Die Vergleichbarkeit der mit IKI operierten Kontrollgruppe mit 16 Patienten ist prinzipiell natürlich nicht gegeben (z.B. hinsichtlich Diagnosen, Ischämiebelastung u.a.). Eine Gegenüberstellung erfolgt aber trotzdem, da in dieser Studie der patientenorientierte klinische Aspekt gegenüber einer exakten Analyse von myokardialen Stoffwechselveränderungen unter standardisierten Konditionen im Vordergrund steht.

Mit den in dieser Untersuchung durchgeführten Analysen von Elektrolyten, Blutgasen, Säuren-Basen-Haushalt, Glukose und Laktat im arteriellen sowie koronarvenösen Blut in der unmittelbar postischämischen Phase zur Beurteilung der Stoffwechselsituation des Herzens sollte eine Möglichkeit gegeben sein, "die Güte der Myokardprotektion während der Ischämiephase retrospektiv über die Funktion zu prüfen" (PREUSSE et al., 176). Im folgenden werden hauptsächlich die akvD-Werte diskutiert, da sie u.E. nach die höchste Aussagekraft haben. Elektrolytsubstitutionen, die ohnehin bei jedem Patienten in vergleichbarer Weise erfolgt sind, u.ä. gehen praktisch nicht ein.

Geht man davon aus, daß eine negative K^+-akvD einem zellulären K^+-Verlust und somit einer Zellschädigung entspricht, so läßt sich anhand unserer Untersuchungen feststellen, daß

1. die Herzen nach ZL-Anwendung in den ersten Minuten der Reperfusionsphase einen größeren K^+-Verlust aufweisen als die nach Gebrauch von HTP,
2. dem größeren Verlust auch eine Phase der größeren, wohl als Kompensation aufzufassende K^+-Aufnahme folgt. Das wiederum deutet auf eine wieder funktionstüchtige Zelle hin.
3. Die Herzen der VG zeigen keinerlei zellulären K^+-Verlust. Ob dieser wirklich nicht vorhanden ist, oder ob nur durch den Spüleffekt der intermittierenden Koronarperfusion mit Blut der Verlust überdeckt ist, läßt sich aus unserer Versuchsanordnung nicht feststellen.

Unter experimentellen Bedingungen gilt die akvD des K^+ als gut geeigneter Parameter zur Beurteilung der postischämischen Erholung (PREUSSE et al., 147, 176; FRANZ et al., 145). Unsere Ergebnisse hinsichtlich der K^+-akvD und der maximalen, im koronarvenösen Blut gemessenen K^+-Werte (um 8 mval/l) stimmen durchaus mit den experimentellen Befunden von PREUSSE et al. (147,176) nach 120 - 150 min und von FRANZ et al. (145) nach 90 min BRETSCHNEIDER-KP überein. Beide Untersuchergruppen werten weiterhin einen frühen Beginn der K^+-Aufnahme (nach ca. 2 min) sowie einen schnellen Abschluß derselben (nach 7 - 9 min bei HTP-Experimenten von PREUSSE) als günstiges Zeichen für die Erholung des Myokards. Bezüglich dieser Parameter differieren unsere klinischen Ergebnisse:

1. Die K^+-Aufnahme beginnt in beiden Lösungsgruppen erst nach ca. 5 min Reperfusion.
2. Die K^+-Aufnahme scheint nur in der HTP-Gruppe nach der 25minütigen Beobachtungsphase abgeschlossen zu sein, nicht jedoch in der ZL-Gruppe.

Bei der Analyse von Na^+ und Ca (es wird absichtlich nicht die Schreibweise Ca^{++} verwendet, da unsere Meßmethode nicht nur das freie, ionisierte Kalzium, sondern das Gesamtkalzium mißt) findet sich bis zur 10. min der Reperfusion eine Aufnahme, die sicherlich bedingt ist durch die Verarmung des Herzens an Natrium und Kalzium, da eine Äquilibration des Extrazellulärraumes mit der Na^+-armen und Ca^{++}-freien KPL stattgefunden hat. Dieser Befund bestätigt aber nur, daß mit der kardioplegen Perfusion anscheinend wirklich

ein Großteil dieser Ionen ausgewaschen worden ist. Unterschiede zwischen beiden KPL waren bei der sehr ähnlichen Ionenzusammensetzung der Lösungen nicht zu erwarten und waren auch nicht nachweisbar. Eine ähnliche Aufnahme dieser Substanzen läßt sich in der VG nicht beobachten.

Fehlt dem Herzen Kalzium, so ist eine elektromechanische Koppelung nicht in ausreichendem Maß möglich; fehlt ihm Natrium, so ist letzten Endes der Ablauf von Aktionspotentialen gestört. Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen und unserer Beobachtung, daß die akvD von Na^+ und Ca erst nach ungefähr 10 min wieder ausgeglichen sind, sollte man dem Herzen während dieser Zeitspanne keine Belastung zumuten. Daraus ergibt sich außerdem die Frage, ob man nicht auch mit der elektrischen Defibrillation so lange zuwarten sollte.

Bedingt durch die Kalziumfreiheit der KPL wird immer wieder die Frage nach dem Risiko des sog. "Kalzium-Paradoxon" aufgeworden. Das bereits in den 60er Jahren beschriebene und von ZIMMERMANN et al. (177) so benannte Phänomen tritt als irreversible Kontraktur des Herzens in Erscheinung, die während der Reperfusion mit kalziumhaltigen Lösungen nach vorausgegangener Kalziumauswaschung entsteht. BRETSCHNEIDER (1,155) gibt ausführliche Erklärungen dafür, weshalb bei seiner kardioplegen Methode die Auslösung dieses Phänomens praktisch nicht möglich ist. Als wesentliche Punkte seien angeführt:

1. Das Kalzium-Paradoxon weist eine Temperaturabhängigkeit auf. Die kritischen Temperaturkonstellationen kommen

bei der klinisch angewandten Technik nicht vor. Selbst bei einer 60minütigen Perfusion mit den kalziumfreien KPL ist dieses Phänomen bereits unter 25°C nicht mehr auslösbar, vermutlich, weil in Hypothermie die Kalzium-Membran-Bindungen verstärkt werden (1).

2. Eine gefährliche Kalziumverarmung des Herzens findet trotz Perfusion mit kalziumfreien Lösungen nicht statt, da durch die relativ kurze Perfusionsdauer und die feste Bindung von Kalzium an Membraneiweißkörper immer eine ausreichende Menge Kalzium im Myokard verbleibt.

Diese Ausführungen werden durch die Versuche von GEBHARD et al. (178) unterstützt. - Bisher ist bei insgesamt weit über 1.000 mit dieser Methode operierten Patienten ein Kalzium-Paradoxon nicht aufgetreten. - Andere Untersucher bezweifeln dennoch die prinzipielle Unmöglichkeit und halten dieses Phänomen für eine potentielle Gefahr bei der klinischen Anwendung kalziumfreier KPL (RUIGROK, 179; JYNGE, 180).

In einem einzigen Fall (AV+MV , 68 Jahre, männlich, AAZ 105 min, HTP) beobachteten wir während einer Phase von Kammerflimmern direkt nach Eröffnung der Aortenklemme an der Rückwand des linken Ventrikels einen handtellergroßen kontrakten Myokardbezirk, der sich im Laufe der weiteren Reperfusion wieder löste. Danach war eine Defibrillation problemlos möglich.

Bei der Messung der arteriellen P O_2-Werte fielen in allen untersuchten Gruppen zwei Dinge auf:

1. die große Streubreite, wohl bedingt durch die verschiedenen Oxygenatoren sowie die etwas unterschiedliche Regulation der Gasströme während dieser Phase der endgültigen Aufwärmung durch den Kardiotechniker und
2. die sehr hohen P O_2-Werte in der 1. min, die dann zur 5. min hin abfallen und anschließend fast konstant bleiben. Dieses Verhalten ist mit dem zunehmenden O_2-Verbrauch durch den kontinuierlichen Temperaturanstieg bei nahezu gleichbleibendem arteriellen Angebot zu erklären.

Die akvD-Kurven des P O_2 machen eine höhere O_2-Aufnahme in beiden KP-Gruppen gegenüber der VG in den ersten 5 postischämischen Minuten deutlich, die jedoch nicht statistisch signifikant ist. In der anschließenden Beobachtungsphase bleibt die O_2-Aufnahme zwar immer noch hoch, zeigt aber keine großen Schwankungen mehr. Dieses Verhalten deutet an, daß die Herzen vermutlich zur aeroben Energiegewinnung wieder fähig sind, und zwar beginnend bereits eine Minute nach Eröffnung der Aortenklemme. Nach SAGGAU et al. (171) korreliert eine O_2-Aufnahme nach KP mit zunehmender Kontraktilität, was durch die klinische Beobachtung der stetig kräftiger werdenden Herzkontraktionen bestätigt werden kann. Betrachtet man BONHOEFFERS Experimente (122,123), in denen er eine extreme Senkung des O_2-Verbrauchs während der kardioplegen Phase beschreibt, so ist vorstellbar, daß der O_2-Bedarf in der ersten Minute der Reperfusion (die in unseren Untersuchungen nur grob erfaßt wird) rapide ansteigt. Diese Vermutung wird durch unsere, wenn auch gewiß

sehr ungenaue Berechnung des eigentlichen O_2-Verbrauchs unterstützt, die ein Ansteigen desselben bis zur 5. min anzeigt mit nachfolgend konstantem Niveau. Nur während dieser Phase des gleichbleibenden O_2-Verbrauchs unterscheidet sich die VG durch einen geringeren Verbrauch von beiden KP-Gruppen. Die Absolutwerte unserer Berechnung, die im Mittel zwischen 20 und 30 ml O_2/min liegen, sind jedoch mit großer Vorsicht zu betrachten, da u.a. das Herzgewicht und die Koronardurchblutung als reine Schätzwerte eingehen. Unsere Beobachtungen stimmen mit experimentellen Ergebnissen nach 150 min HTP-KP (PREUSSE et al., 147) insofern überein, als auch wir eine deutliche O_2-Aufnahme (O_2-Verbrauch) mindestens von der 5. min als ein Zeichen der Erholung sehen können. In Bezug auf die Absolutwerte differieren sie allerdings, was bei den unterschiedlichen Bedingungen (s.u.) und der geringen Verläßlichkeit unserer Methode zu erwarten war. PREUSSE et al. finden außerdem nach der 5. min einen weiteren kontinuierlichen Anstieg des O_2-Verbrauchs.

Die durchgeführten Analysen der pH-Werte lassen erkennen, daß die Herzen der VG weniger als die nach KP zur Azidose neigen. Ursächlich ist sowohl eine geringere Ansäuerung durch kürzere Ischämiebelastung als auch die Ausspülung saurer Stoffwechselprodukte durch die intermittierende Durchblutung zu diskutieren. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden KP-Gruppen sind nicht erkennbar. Da sich ZL und HTP hauptsächlich durch den Puffer unterscheiden, wäre ein differierendes Verhalten dieses Parameters durch-

aus denkbar gewesen. Mit unserer Meßmethode ist solch ein Unterschied jedoch nicht nachweisbar. Auch die Bestimmungen von SBK und SBE deuten auf eine Azidose in der frühen Reperfusionsphase hin. Daraus ergibt sich lediglich der Schluß, daß die Pufferungsprozesse im Blut vermutlich nach ca. 10 min abgeschlossen sind. Das kv. P CO_2 verhält sich in noch stärkerem Maße uncharakteristisch.

Der Verlauf dieser Meßgrößen in unseren klinischen Kollektiven stimmt in der Tendenz mit denen der experimentellen Serien von PREUSSE et al. (176) und FRANZ et al. (145) überein. Erhebliche Differenzen ergeben sich jedoch bei der Betrachtung der Absolutwerte und des Zeitpunktes, an dem sich ein "steady state" einstellt. Allerdings ist eine echte Vergleichbarkeit zwischen Experiment und Klinik nicht gegeben: PREUSSE et al. schaffen in ihren Untersuchungen standardisierte, nicht mit Blut durchgeführte Reperfusionsbedingungen (s.O.); FRANZ et al. reperfundieren die Herzen zwar mit Blut, untersuchen jedoch die ersten 60 min der Postischämiephase insgesamt, ohne die ganz frühen Veränderungen detailliert darzustellen. Außerdem handelt es sich in der Klinik um längerfristig durch den Herzfehler vorgeschädigte Herzen, während die Tierexperimente an gesunden Versuchstieren durchgeführt wurden.

Die Glukoseaufnahme ist - ähnlich wie die des O_2 - in den ersten 5 postischämischen Minuten sehr hoch, etwas höher nach KP als nach IKI, und bleibt dann auf einem konstanten Niveau. Auffallend sind die hohen Blutzuckerspiegel mit großer individueller Streubreite, die sich auch bei

Patienten ohne diabetische Stoffwechselsituation finden und möglicherweise Ausdruck einer intraoperativen Streß- bzw. Schocksituation sind. Im Verlauf der ersten 12 Stunden nach dem operativen Eingriff zeigt sich die Tendenz zur Normalisierung. - Nach experimentellen Untersuchungen muß davon ausgegangen werden, daß nach 90 min BRETSCHNEIDER-KP die Glykogenvorräte des Herzens auf 88 % gesunken sind (ISSELHARD et al., 149); 40 % der postischämisch aufgenommenen Glukose werden vermutlich direkt verbrannt, der Rest zum Wiederaufbau des Glykogens verwendet (PREUSSE et al., 176).

Fast alle während der Reperfusionsphase gemessenen Laktatwerte liegen nicht oder nur gering über der Norm. Bei Anwendung der gepufferten HTP-Lösung wäre eine höhere Laktatanreicherung bei niedrigerem extrazellulären bzw. höherem intrazellulären pH-Wert gegenüber der ungepufferten Lösung zu erwarten (PREUSSE et al., 163). H^+-Ionen verlassen die Zelle - eine gute Permeabilität vorausgesetzt - und werden im Extrazellulärraum durch die KPL abgepuffert, zögern somit die azidotische Selbsthemmung der Glykolyse hinaus und erlauben eine effektivere Laktatbildung. Ein direkter, linearer Zusammenhang, wie in KNOLL et al. (118) bezweifeln, zwischen Laktat und pH ist auch bei unseren Untersuchungen nicht zu erkennen. Weiterhin bestehen weder zwischen beiden KP-Gruppen noch zwischen KP und IKI signifikante Unterschiede hinsichtlich der Höhe der initialen Laktatausspülung. Aber der Zeitpunkt des Positivwerdens

der akvD, also die Umstellung von Laktatabgabe zu -aufnahme, hat einen Aussagewert: Am ehesten erreicht ist er nach Anwendung von HTP, etwas länger wird in der VG benötigt und am längsten dauert es nach ZL. Im allgemeinen findet aber die Aufnahme in der klinischen Situation etwas später statt als in den Experimenten von PREUSSE et al. (158,176; dort bereits in der 7. - 9. min). Die von FRANZ et al. (145) genannten Zeiten, die zwischen 5 und 30 min liegen, sind dagegen in unseren Kollektiven reproduzierbar. Als abgeschlossen kann die Laktataufnahme nach unserem Beobachtungszeitraum von 25 min jedoch nicht betrachtet werden.

Von den drei Hauptenergiequellen des Herzens unter aeroben Bedingungen - Glukose, Laktat und freie Fettsäuren - sind zwei in unserer Studie und in zahlreichen Experimenten untersucht. Bestimmungen des Fettstoffwechsels im Zusammenhang mit myokardprotektiven Maßnahmen im weitesten Sinne stehen noch aus, sind aber in letzter Zeit bereits begonnen worden (BRETSCHNEIDER, 155; GERCKEN et al., 181; OPIE et al., 182).

Das Ausmaß der Hämodilution (REGENSBURGER et al., 183), abschätzbar am Hb-Wert, ist in allen Kollektiven annähernd gleich. Ebenso verhält es sich mit der Hämolyse, gemessen als freies Hämoglobin im Plasma, allerdings in der erwarteten Abhängigkeit von der EKZ-Dauer.

Somit läßt sich sagen, daß statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden KP-Gruppen nur hinsichtlich des

initialen K^+-Verlustes (bei ZL höher als bei HTP) sichtbar werden. Gegenüber der VG zeigen beide KP-Gruppen signifikante Unterschiede in dem Sinne, daß sie während der frühen Reperfusionsphase mehr Na^+ und Ca aufnehmen und daß sie eine stärkere Verschiebung der Stoffwechselsituation in Richtung Azidose aufweisen. - Nahezu alle gemessenen Parameter zeigen zwar direkt nach Aufhebung der Aortenabklemmung Abweichungen von der Norm, aber eine Normalisierung zeigt sich bereits zwischen der 5. und 10. postischämischen Minute mit Ausnahme des Beginns der Laktataufnahme. Selbst wenn unsere Meßmethode nicht empfindlich genug sein sollte, rasche Veränderungen zu erfassen, so ist doch davon auszugehen, daß eine 15 - 25minütige Reperfusionsphase bei schlagendem, aber nicht arbeitendem Herzen ausreicht, eine Normalisierung der metabolischen Funktionen zu gewährleisten.

Beiden KPL muß retrospektiv eine ausreichende myokardprotektive Wirkung zugesprochen werden. Die bei MV und KHK weiterhin gebräuchliche IKI schneidet in diesem Sinne gleichwertig ab.

Mit unseren blutchemischen Analysen haben wir jedoch keine Parameter für die direkte Energiesituation des Herzens. Gerade BRETSCHNEIDER et al. (159) postulieren die Bestimmungen der energiereichen Phosphate (ATP an erster Stelle) weiterhin als beste Möglichkeit, den Status des Myokards hinsichtlich einer postischämischen Erholung zu erfassen. Andere Untersucher hingegen bezweifeln die gute Korrelation

zwischen Wiederbelebbarkeit, Funktion, Morphe und diesen Substraten (FENCHEL et al., 106; ISSELHARD et al., 150). PREUSSE et al. (164) stellen heraus, daß diese Korrelatio für die Histidin gepufferten Lösungen gilt, nicht aber in dem Fall, wenn man beispielsweise Carnosin als Puffer zusetzt. Neben diesen grundsätzlichen Bedenken ergibt sic in der Klinik eine weitere Schwierigkeit - neben der Aufwendigkeit der Bestimmungsmethode - dadurch, daß als Probe Myokardgewebe erforderlich ist. Es würde sich lediglic Papillarmuskelgewebe bei Klappenersatzoperationen (MV, evtl.TV) anbieten oder aber myektomiertes Gewebe bei HOCM Patienten. Bei dieser Erkrankung müßte jedoch zunächst hinreichend geklärt sein, daß neben den histologischen Ve änderungen nicht auch metabolische Normabweichungen vorliegen. Bevor also nicht die Validität dieser Bestimmunge bewiesen und eine in der Klinik akzeptable Meßmethode gefunden ist, bleibt es sicherlich sinnvoll, andere Paramet zu benutzen - wie etwa in dieser Studie - und in der Zukunft nach weiteren und besseren Beurteilungsmöglichkeite zu suchen.

Bei der weiteren Unterteilung in Diagnosegruppen werden die AV und MV zu den EKE zusammengefaßt, weil sie eine Ähnlichkeit sowohl in Bezug auf das operative Vorgehen und das Operationsrisiko als auch auf die Dauer der Ischä miebelastung zeigen. Außerdem wird vermieden, daß die Fallzahlen in den Untergruppen zu gering werden. Somit ergeben sich die Gruppen: EKE, DKE und HOCM. Die VG muß

zwangsläufig bei allen drei weiteren Aufschlüsselungen (Diagnosen, klinischer Schweregrad und AAZ) fortfallen.

Hinsichtlich des K^+-Verlustes der Myokardzelle schneiden die DKE-Patienten der ZL-Gruppe gegenüber denen nach EKE bzw. HOCM-Korrektur geringfügig schlechter ab, was sowohl durch eine stärkere Schädigung dieser Herzen durch hämodynamische Veränderungen an zwei Klappen und Auswirkungen meist auf beide Ventrikel als auch eine längere Ischämiebelastung zu erklären wäre. Hinzu kommt ein hämolysebedingter K^+-Anstieg bei langer EKZ-Dauer. Die entsprechenden HTP-Gruppen bestätigen diesen Eindruck jedoch nicht. Dort findet sich lediglich bei den DKE-Operationen eine ausgeprägte K^+-Aufnahme während der späten Reperfusionsphase. Ein hoher K^+-Verlust der HOCM-Patienten könnte myektomiebedingt sein; es fehlt jedoch ein analoges Verhalten bei ZL.

Die geringste postischämische O_2-Aufnahme lassen jeweils die HOCM-Herzen erkennen. Die höchste Aufnahme bei EKE bzw. DKE ist bei ZL und HTP uneinheitlich.

Die Patienten mit DKE-Operationen der ZL-Gruppe zeigen gegenüber den anderen Untergruppen eine stärkere Verschiebung zur Azidose.

Insgesamt läßt sich keine Abhängigkeit der von uns benutzten Parameter von der Art des Vitiums bzw. operativen Korrekturmaßnahmen aufzeigen, denn auch die soeben diskutierten Befunde sind nicht statistisch signifikant. Andererseits ergibt sich daraus die Schlußfolgerung, daß auch

bei stark vorgeschädigten Herzen, wie es bei Doppelklappenersatz in der Regel anzunehmen ist, die darüber hinaus zur operativen Korrektur einer langen Ischämiephase ausgesetzt werden müssen, durch die angewandte kardioplege Methode ein ausreichender Schutz in Hinsicht auf die Erholung des Stoffwechsels geboten wird.

Betrachten wir die Art des Vitiums als ein Indiz für die qualitative Vorschädigung (bei AV wird hauptsächlich der LV belastet, bei Atrioventikularklappenvitien die Vorhöfe und evtl. der RV), so können wir den klinischen Schweregrad als quantitatives Maß im weitesten Sinne auffassen.

Der initiale K^+-Verlust verhält sich in den entsprechenden ZL- und HTP-Gruppen nicht einheitlich. Aber nach Anwendung beider KPL kommt es bei den Herzen der Patienten, die präoperativ dem klinischen Schweregrad IV zugeordnet werden mußten, zu einer vermehrten K^+-Aufnahme während der späten Reperfusionsphase. Jeweils die Gruppen des klinischen Schweregrades IV zeigen auch eine höhere O_2-Aufnahme. Das Verhalten hinsichtlich Azidose und Puffervorgängen ist uneinheitlich. Bei den Herzen der Schweregradklassen IV findet eine stärkere Glukoseaufnahme statt sowie eine längere Phase der Laktatausspülung (bei HTP sogar signifikant länger gegenüber dem Schweregrad III) mit entsprechend spätem Umschlag der akvD.

Die unter klinischen Gesichtspunkten möglicherweise zu erwartende schlechtere Erholung der Patienten im klinischen Schweregrad IV kann somit - abgesehen von der vorn erwähn-

ten Ausnahme - nicht statistisch gesichert werden. Anhand der bei dieser Aufschlüsselung gefundenen Befunde kann bestätigt werden, daß bei Herzen der Schweregradklasse IV zwar eine etwas protrahiert verlaufende Erholung angenommen werden muß, daß aber hinsichtlich der Myokardprotektion auch bei Patienten in schlechtem klinischen Zustand unser Vorgehen ausreichend erscheint.

Betrachtet man physiologisch orientierte Studien zur Ischämietoleranzgrenze des Herzens, so darf man die Möglichkeit, die Koronarzirkulation mit Hilfe der KP in der Größenordnung von Stunden unterbrechen zu können, als einen wesentlichen Fortschritt bezeichnen. Da lange AAZ aber auch in der Herzchirurgie häufig erforderlich sind (von 500 Operationen mit KP in 24 % AAZ $\geq$ 90 min), besonders bei Mehrfachklappenvitien oder Kombinationseingriffen (Klappenersatz und KHK), haben wir die Fälle mit einer Unterbrechung der Koronardurchblutung für 90 min und länger gesondert herausgestellt. (Die Signifikanztestung erfolgt gegen die Kollektive mit einer AAZ $<$ 90 min.)

Nirgendwo finden sich statistisch signifikante Differenzen, die auf eine Benachteiligung der Herzen mit langen Abklemmphasen hinweisen. Man gewinnt lediglich den Eindruck einer etwas stärker ausgeprägten postischämischen Azidose. (Bei langen Abklemmphasen sind zwangsläufig Reperfusionen mit KPL häufig, so daß ein Spüleffekt - Auswaschung von K^+ sowie saurer Stoffwechselprodukte - auch zur Wirkung kommt.) Es bestätigt sich die Beobachtung, die bereits in den Gesamtgruppen gewonnen wurde, daß hinsichtlich K^+-

Verlust, O_2-Aufnahme, Azidoseneigung, Glukose- und Laktataufnahme die Herzen nach ZL-Protektion geringfügig benachteiligt sind gegenüber denen nach HTP-Gebrauch. Die Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant.

Eine schlechtere Erholung von Herzen nach langer AAZ ist folglich nicht nachzuweisen. Auch beim Betrachten der einzelnen intraoperativen Verläufe von Patienten, deren Aorta ca. 150 min abgeklemmt war, fallen keine Besonderheiten auf. Mit den in der Klinik erreichten AAZ ist also auf keinen Fall die kritische Ischämietoleranzgrenze erreicht.

Unsere Untersuchungen bestätigen damit eine sichere Myokardprotektion mit der BRETSCHNEIDER-Methode bis zu Aortenabklemmzeiten von 150 min auch bei einmaliger kardiopleger Perfusion.

Jedoch erlaubt unsere Versuchsanordnung, die nur laborchemische Parameter der ganz frühen postischämischen Phase erfaßt, keine Aussage darüber, ob auch die weitere klinische Erholung der Patienten zufriedenstellend abläuft.

5.3. Ausblick in die Zukunft

Folgende Fragestellungen verlangen u.a. weitere experimentelle und klinische Untersuchungen:

- Nach wie vor herrscht Uneinigkeit darüber, in wieweit eine Schlußfolgerung vom Tierexperiment auf den Menschen erlaubt ist (BRETSCHNEIDER, 1; SCHAPER et al., 91; DÖRING et al., 93,98; BLEESE et al., 102). Solange diese Frage nicht zu beantworten ist - und es ist fraglich,

ob das je der Fall sein wird -, sollte man bei der klinischen Anwendung einer KP immer eine große "Sicherheitsspanne" einhalten. BRETSCHNEIDER (1) versteht u.a. darunter, die t-ATP-Zeit nur zu 3/4 auszunutzen und immer die höchst mögliche Temperatur anzunehmen. Dieses Vorgehen hat sich bisher bei der Übertragung von tierexperimentellen Ergebnissen auf den Menschen bewährt. Dennoch gilt die Warnung (BLEESE et al., 102): Jeder Mensch hat vermutlich eine individuelle Ischämietoleranz!

- Eine weitere Abklärung verlangen die Probleme, die mit Schlagwörtern "Rechtsherz-Protektion", "reperfusion damage" und "Fettstoffwechselstörungen während Ischämie" angedeutet werden sollen.
- Neben der Überprüfung von experimentell und/oder klinisch anwendbaren Parametern, die letzten Endes nur retrospektiv eine Aussage über die Güte der Myokardprotektion machen können, wäre es wünschenswert, auch Maßstäbe zu finden, mit denen eine aktuelle Beurteilung der Ischämietoleranz möglich ist. Intraoperative pH-Messungen (BRETSCHNEIDER 1; KNOLL et al.,141) sowie die Methode der Impedanzspektroskopie (GERSING et al., 184,185; PREUSSE et al., 186,187) stellen vielversprechende Ansätze dar.
- Von den drei Hauptfaktoren, die BRETSCHNEIDER (1) im Rahmen der Myokardprotektion nennt - Prämedikation, Temperatur und KPL - wird u.U. eine Verbesserung der Prämedikation in naher Zukunft an Bedeutung gewinnen.
- Aber auch die kardioplegen Lösungen selbst können viel-

leicht noch verbessert werden. Ein Ansatz ist z.B. die "HTK-Lösung", deren vorteilhafte Wirkung in Bezug auf postoperative Rhythmusstörungen an der Düsseldorfer Klinik zur Zeit in einer randomisierten Studie mittels Langzeit-EKG-Auswertung überprüft wird.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Mit Einführung der "Kardioplegie (KP) nach BRETSCHNEIDER" in der Düsseldorfer Herzchirurgie im November 1978 wurde eine Meßreihe gestartet, bei der zwei neue kardioplege Lösungen (KPL) verglichen und einem herkömmlichen Verfahren der Myokardprotektion - der intermittierenden Koronarischämie (IKI) - anhand intraoperativ gewonnener laborchemischer Parameter gegenüber gestellt wurden.

Bei je 31 Patienten wurde die sog. Zwischenlösung (ZL) und die Histidin-Tryptophan-gepufferte Lösung (HTP) angewendet (bei 16 die IKI).

Das Prinzip beider Lösungen beruht auf einem Natrium- und Kalzium-Entzug-Herzstillstand. Die HTP-Lösung ist verbessert durch einen Pufferzusatz, der die azidotische Selbsthemmung der Glykolyse - einer der limitierenden Faktoren der anaeroben Energiegewinnung - vermindern soll.

Die Applikationstechnik besteht nach Aortenquerabklemmung in der direkten Perfusion in die Aortenwurzel oder - bei Fällen, die ein Eröffnen der klappennahen Aorta ascendens notwendig machen - in der selektiven Koronarperfusion in beide Koronararterienostien von 2.000 - 4.000 ml 4 - 8°C kalter kardiopleger Lösung über 8 - 10 min bei einem Druck von 80 - 100 mmHg bis zum Eintritt des Herzstillstandes (nach durchschnittlich 1 min) und danach von 40 - 50 mmHg, im Falle von starker Myokardhypertrophie und/oder Koronararterienstenosen auch etwas höher (bis zu maximal 60 - 70

mmHg). Am Ende dieser Perfusion beträgt die retrokardial gemessene Temperatur als Schätzwert für die aktuelle Myokardtemperatur 11 - 17°C (die errechneten Werte liegen 2 - 3°C niedriger) und steigt dann während der Phase der eigentlichen operativen Korrektur bis zur Bluttemperatur wieder an. Bei Wiederauftreten von EKG- oder mechanischen Ventrikelaktionen wird für einige Minuten mit kalter KPL reperfundiert, in schweren klinischen Fällen und lang dauernden Eingriffen auch prophylaktisch nach 30 - 45 min Aortenabklemmzeit (AAZ). Die mittlere AAZ betrug ca. 75 min. Vor Eröffnung der Aortenklemme wird der Systemperfusionsdruck der Herz-Lungen-Maschine (HLM) für kurze Zeit auf ca. 40 - 50 mmHg gesenkt, um ein Barotrauma des schlaffen Myokards zu vermeiden. Die ersten Herzaktionen traten nach wenigen Sekunden bis zu 4 Minuten ein. Bei über 50 % der Patienten mußte ein aufgetretenes Kammerflimmern durch einen Elektroschock beseitigt werden.

Weitere allgemeine Maßnahmen - Narkose (Fentanyl, Fluothane/N_2O/O_2), Medikation, HLM, Oxygenatoren, Hypothermie ($\leq 27°C$), chirurgisches Vorgehen (z.B. Entlastung des Herzens vor Überdehnung)- wurden bei allen Patienten praktisch in gleicher Weise durchgeführt. Ebenso waren die gebildeten Gruppen und Untergruppen in den meisten Fällen bezüglich der Verteilung von Diagnosen, klinischen Schweregraden, Geschlecht sowie mittlerem Alter und durchschnittlicher AAZ vergleichbar.

Eine statistische Signifikanztestung erfolgte mit dem "T-Test für unverbundene Stichproben" bei $\alpha = 0,05$.

Bei je 31 ZL- und HTP-Patienten mit Klappenersatz- und HOCM-Operationen sowie 16 Patienten mit Mitralvitien bzw. koronarer Herzerkrankung, die als VG mit IKI operiert wurden, haben wir während einer 25minütigen Reperfusionsphase arterielle und koronarvenöse Blutproben entnommen und folgende Parameter bestimmt:
Elektrolyte (K^+, Na^+, Ca), Blutgase (P O_2, P CO_2), Säure-Basen-Status (pH, SBK, SBE), Glukose, Laktat, Hämolyse (=freies Hämoglobin im Plasma), und anschließend haben wir die arterio-koronarvenösen Differenzen (akvD) berechnet.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikant höherer K^+-Verlust mit anschließender ebenfalls stärkerer, kompensatorischer K^+-Aufnahme bei mit ZL behandelten Herzen gegenüber denen nach HTP-Anwendung. Der Umschlag von myokardialer Laktatausspülung zu -aufnahme erfolgte in der HTP-Gruppe eher als bei ZL. Weitere signifikante Differenzen zwischen beiden KP-Gruppen ließen sich nicht aufzeigen. - Gegenüber der VG war der K^+-Verlust nach KP-Anwendung größer. Die KP-Herzen ließen eine Na^+- und Ca-(Wieder-)aufnahme in den ersten Reperfusionsminuten erkennen, die in der VG nicht zu beobachten war. Nach KP war die Azidoseneigung etwas stärker ausgeprägt als in der VG, bei der jedoch der Spüleffekt (für K^+, saure Stoffwechselprodukte etc.) durch die intermittierende Koronardurchblutung in Betracht gezogen werden muß. Die postischämische O_2- und Glukoseaufnahme war in beiden KP-Gruppen größer als in der VG.

Die Normalisierung all dieser Parameter - mit Ausnahme der

Laktataufnahme - war in der 5. - 10. Reperfusionsminute erreicht, so daß man bei einer Reperfusionsphase von 15 - 25 min auf jeden Fall mit einer Erholung der metabolischen Funktionen rechnen darf. Unsere Ergebnisse bei 78 Patienten stimmen in vielen Punkten mit tierexperimentell erhobenen Befunden überein, nur daß die postischämische Erholung beim menschlichen, vorgeschädigten Herzen etwas protrahierter abzulaufen scheint.

Anhand dieser intraoperativ erhobenen, blutchemischen Befunde können wir die gute myokardprotektive Wirkung beider kardiopleger Lösungen - ZL und HTP - bis zu 150 min AAZ bestätigen, aber auch die in der IKI. Eine weitere Aufschlüsselung der Gruppen nach Diagnosen, klinischem Schweregrad und Länge der AAZ erbrachte keinerlei Hinweis auf die Benachteiligung einer der Untergruppen. Eine Aussage über die klinische Erholung der so behandelten Patienten ist jedoch mit dieser Versuchsanordnung nicht zu machen.

Wir empfehlen die BRETSCHNEIDER-Methode zur Korrektur (erworbener) Klappenvitien sowie HOCM-Operationen. Bei kongenitalen Herzfehlern sowie KHK sehen wir keinen Vorteil dieser Methode und wenden weiterhin die IKI an.

7. LITERATURÜBERSICHT

(1) Bretschneider H.J.: Myocardial protection
Thorac. Cardiovasc. Surg. 28 295-302 (1980)

(2) Melrose D.G., B. Dreyer, H.H. Bentall, J.B. Baker:
Elective cardiac arrest: Prelimary communication
Lancet 2 21-22 (1955)

(3) Pulver K.-G.: Klinische Erfahrungen mit verschiedenen Kardioplegieformen
Westdeutscher Verlag 1968; Forschungsberichte des Landes NRW Nr. 1913

(4) Parker E.F., J.R. Stilwell jr., G.B. Bradham, J.M.Tenney, T.D. Darby: The effect of acetylcholine arrest on ventricular contractile force with cardiopulmonary bypass
J. Thorac. Surg. 40 770-775 (1961)

(5) Reichel H.: Physiologische Grundlagen des künstlichen Herzstillstandes
Thoraxchir. 9 45-50 (1961/62)

(6) Björk V.O.: Brain perfusions in dog with artificially oxygenated blood
Acta chir. scandinavica Vol. 96, Suppl. 137 (1948)

(7) Moulder J.V., R.G. Thompson: Protection of heart under hypothermia with acetylcholine arrest
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 92 49-52 (1956)

(8) Lam C.R., T. Gahagan, C.K. Sergeant, E. Green:
Experience in the use of cardioplegia (induced cardiac arrest) in the repair of interventricular septal defects
J. Thorac. Surg. 34 509-518 (1957)

(9) Moulder J.V., R.G. Thompson, C.A. Smith, W.E. Adams:
Cardiac surgery with hypothermia and acetylcholine
J. Thorac. Surg. 32 360-370 (1956)

(10) Lam C.R., T. Gahagan, C.K. Sergeant, E. Green:
Acetylcholine - induced asystole. An adjunct in open-heart operation with cardiopulmonary bypass
Extracorp. Circul. Th.C. Thomas 451-458 (1958)

(11) Björk V.O., B. Fors: Induced cardiac arrest
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 41 387-394 (1961)

(12) Bhonslay S.B., R.A. Deterling, H.W. Wallace, H.F. Rheinlander: Elective cardiac arrest
J. Cardiovasc. Surg. 2 168-174 (1961)

(13) Waldhausen J.A., N.S. Braunwald, R.D. Bloodwell, W.P. Cornell, A.G. Morrow: Left ventricular function following elective cardiac arrest
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 39 799-807 (1960)

(14) Hölscher B.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum künstlichen Herzstillstand
Langenbecks Arch. klin. Chir. 300 634-664 (1962)

(15) Isselhard W., H. Merguet: Herzstoffwechsel bei künstlichem Herzstillstand und bei Reperfusion
Thoraxchir. 11 211-216 (1963)

(16) Ringer S.: Further contribution regarding influence of different constituents of blood on contraction of heart
J. Physiol. 4 29-42 (1883)

(17) Hooker: On recovery of heart in electric shock
Am. J. Physiol. 91 305-328 (1929)

(18) Wiggers: Studies on ventricular fibrillation caused by electric shock
Am. J. Physiol. 93 197 (1930)

(19) Kolff W.J., D.B. Effler, L.K. Groves, G. Peereboom, S. Aoyama, F.M. Sones: Elective cardiac arrest by the MELROSE technique: Potassium asystole for experimental cardiac surgery
Cleve. Clin. Q. 23 89-104 (1956)

(20) Baker J.B.E., H.H. Bentall, B. Dreyer, D.G. Melrose: Arrest of isolated heart with potassium citrate
Lancet 2 555-559 (1957)

(21) Bentall H.H., D.G. Melrose: Elective cardiac arrest. Lactic acid production in the arrested heart
J. Physiol. 135 38-39 (1957)

(22) Effler D.B., L.K. Groves, F.M. Sones, W.J. Kolff: Elective cardiac arrest in open-heart surgery: Report of three cases
Cleve. Clin. Q.23 205-114 (1956)

(23) Effler D.B., H.F. Knight, L.K. Groves, W.J. Kolff: Elective cardiac arrest for open-heart surgery
Surg. Gynec. & Obst. 105 407-416 (1957)

(24) Effler D.B., L.K. Groves, F.M. Sones, H.F. Knight, W.J. Kolff: Elective cardiac arrest - an adjunct to open-heart surgery
J. Thorac. Surg. 34 500 - 508 (1957)

(25) Kolff W.J., D.B. Effler, L.K. Groves, D.D. Moraco: Elective cardiac arrest with potassium citrate during open-heart operations
J. of the Amer. med. Assoc. 164 1653-1660 (1957)

(26) Effler D.B., L.K. Groves: Elective cardiac arrest with potassium citrate in: Extracorporal circulation (J.G. Allen) p. 459-465
Springfield Ill.: Ch.C. Thomas (1958)

(27) Gerbode F., D.G. Melrose: The use of potassium in open cardiac surgery
Am. J. Surg. 96 221-225 (1958)

(28) Cooley D.A., J.R. Latson, A.S. Keats: Surgical considerations in repair of ventricular and atrial septal defects utilizing cardiopulmonary bypass - Experience with 104 cases
Surg. 43 214-225 (1958)

(29) Schwaiger M., H. Oehmig: Spontaner und künstlicher Herzstillstand
Langenbecks Arch. klin. Chir. 289 169-183 (1958)

(30) Ross J., J.W. Gilbert, E.H. Sharps, A.G. Morrow: Elective cardiac arrest during total body perfusion
J. Thorac. Surg. 36 534-542 (1958)

(31) Sones F.M.: Results of open-heart surgery with elective cardiac arrest by potassium citrate in patients with congenital and acquired heart disease
Dis. Chest 34 299-316 (1958)

(32) Helmsworth J.A., R.W. Shabetai, J. Margolian: An investigation of cardiac arrest produced by injection of potassium citrate into the coronary circulation
J. Thorac. Surg. 36 214-219 (1958)

(33) Kaplan S., L.C. Clark, E.C. Matthews, F.K. Edwards, L. Schwab, J.A. Helmsworth: A comparison of the results of total body perfusion in dogs during potassium citrate cardiac arrest, sinus rhythm and induced ventricular fibrillation
Surg. 43 14-21 (1958)

(34) Darby T.D., E.F. Parker, W.H. Lee jr., J.D. Ashmore: The influence of cardiopulmonary bypass with cardiac arrest and right ventriculotomy on myocardial contractrile force
Ann. Surg. 147 567-602 (1958)

(35) Nunn D.D., C.A. Belisle, W.H. Lee jr., E.F. Parker: A comparative study of aortic occlusion alone and of potassium citrate arrest during cardiopulmonary bypass
Surg. 45 848-851 (1959)

(36) Helmsworth J.A., S. Kaplan, L.C. Clark, A.J. Mc Adams, E.C. Mathews, F.H. Edwards: Myocardial injury associated with asystole induced with potassium citrate
Ann. Surg. 149 200-206 (1959)

(37) Willmann V.L., T. Cooper, P. Zafiracorpoulus, C.R. Hanlos: Depression of ventricular function following elective cardiac arrest with potassium citrate
Surg. 46 792-796 (1959)

(38) Kaplan A., B. Fischer: Potassium ion as a cardioplegic agent in total cardiac bypass and during hypothermia with coronary perfusion
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 39 468-474 (1960)

(39) Isselhard W., W. Pohl, W.J.W. Berghoff, D. Schmerbauch, H.W. Schüler: Versuche zur Verbesserung der Energiebereitstellung im künstlich stillgelegten Herzen und in der Erholung bei Reperfusion
Verhandl. dtsch. Ges. Kreislaufforschung 30 216-221 (1964)

(40) Isselhard W.: Das Verhalten des Energiestoffwechsels im Warmblüterherz bei künstlichem Herzstillstand
Pflüg. Arch. Phys. 271 347-360 (1960)

(41) Günther Th., B. Hölscher: Biochemische Untersuchungen bei verschiedenen Formen des pharmakologischen Herzstillstandes
Thoraxchir. 10 382-386 (1963)

(42) Lochner W.: Zum Stoffwechsel des stillgelegten Herzens
Thoraxchir. 11 200-204 (1963/64)

(43) Arnold G., R. Dudziak, W. Lochner: Der Sauerstoffverbrauch des isolierten, perfundierten Rattenherzens bei und nach verschiedenen Formen des Herzstillstandes
Pflüg. Arch. ges. Phys. 281 13 (1964)

(44) Löhr B., H. Meessen, R. Poche: Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels vom Hund bei experimentellem Herzstillstand durch Kaliumzitrat und Anoxie
Arch. Kreislaufforschung 33 108-137 (1960)

(45) Hölscher B.: Über lichtmikroskopische Frühveränderungen des Kaninchen- und des Hundeherzens bei verschiedenen Formen des induzierten Herzstillstandes
Langenbecks Arch. klin. Chir. 295 745-748 (1960)

(46) Hölscher B., O.H. Just, H.J. Merker: Studies by electron microscope on various forms of induced cardiac arrest in dog and rabbit
Surg. 49 Nr. 4 492-499 (1961)

(47) Hölscher B.: Wiederbelebungszeiten und Wirkungsmechanismus des ischämischen und Zitrat-Herzstillstandes
Thoraxchir. 11 189-199 (1963/64)

(48) Mc Farland J.A., L.B. Thomas, J.W. Gilbert, A.G. Morrow: Myocardial necrosis following elective cardiac arrest induced with potassium citrate
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 40 200-208 (1960)

(49) Poche R., H.G. Ohm: Lichtmikroskopische, histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels vom Menschen nach induziertem Herzstillstand
Arch. Kreislaufforschung 41 86-135 (1963)

(50) Meessen H.: Morphologische Befunde bei Herzinsuffizienz und bei künstlichem Herzstillstand
Thoraxchir. 11 183-188 (1963)

(51) Hölscher B.: Der induzierte Magnesium-Novocamid-Herzstillstand (Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen)
Thoraxchir. 13 95-102 (1965)

(52) Hearse D.J., D.A. Stewart: Functional recovery of the myocardium after elective cardiac arrest in the isolated rat heart
Lancet 1 192-194 (1974)

(53) Hearse D.J., D.A. Stewart, E.B. Chain: Recovery from cardiac bypass and elective cardiac arrest. The metabolic consequences of various cardioplegic procedures in the isolated rat heart
Circ. Res. 53 448-457 (1974)

(54) Todd G.J., G.F.O. Tyers: Potassium-induced arrest of the heart: effect of low potassium concentration
Surg. Forum 26 255-256 (1975)

(55) Tyers G.F., G.J. Todd, I.M. Niebauer, N.J. Manley, J.A. Waldhausen: The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (MELROSE) cardioplegia
Surg. 78 45-53 (1975)

(56) Gay W.A., P.A. Ebert: Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia
Surg. 74 284-290 (1974)

(57) Levitzky S., F.J. Merchant, H. Feinberg: Effects of KCl-induced cardiac arrest on energy metabolism and contractility of ischemic dog heart
Fed. Proc. 33 398 (1974)

(58) Gay W.A.: Potassium-induced cardioplegia
Ann. Thorc. Surg. 20 95-100 (1975)

(59) Hearse D.J., D.A. Stewart, M.V. Braimbridge: Hypothermic arrest and potassium arrest: Metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest
Circ. Res. 36 481-489 (1975)

(60) Braimbridge M.V., D.J. Hearse, D.A. Stewart: Myocardial preservation during cardiac arrest
Proc. R. Soc. Med. 69 197-199 (1976)

(61) Hearse D.J., D.A. Stewart, M.V. Braimbridge, B. Chir: Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest
Circulation 54, 193-202 (1976)

(62) Nelson R.L., S.M. Goldstein, D.H. Mc Connell, J.V. Maloney jr., G.D. Buckberg: Improved myocardial performance after aortic cross clamping by combining pharmacologic arrest with topical hypothermia
Circulation 54, Suppl. 3 III 11-16 (1976)

(63) Engelmann R.M., W.A. Dobbs, J.H. Rousou, S. Lemeshow: The optimal potassium concentration in a cardioplegic solution
London: Cardioplegia, the first quarter century - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980 p. 89-90

(64) Braimbridge M.V, J. Chayen, L. Bitensky, D.J. Hearse, P. Yunge, S. Cankovic-Darracott: Cold cardioplegia or continuous coronary perfusion? Report on preliminary clinical experience as assessed cytochemically
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 74 900-906 (1977)

(65) Cankovic-Darracott S., M.V. Braimbridge, B.T.Williams L. Bitensky, J. Chayen: Myocardial preservation during aortic valve surgery. Assessment of five techniques by cellular chemical and biophysical methods
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 699-706 (1977)

(66) Braimbridge M.V., S. Cankovic-Darrcott, J. Chayen, L. Bitensky, D.J. Hearse: Comparison of coronary perfusion and cardioplegia for myocardial preservation during aortic valve replacement
Myocardial Protection for Cardiovascular Surgery - International Symposium Köln October 2-4, 1979, Pharmazeutische Verlagsgesellschaft p. 333-342

(67) Braimbridge M.V., S. Cankovic-Darracott: Five year experience with cardioplegia assessed by ventricular biopsy
Cardioplegia, the first quarter Century - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980 p. 197-19

(68) Adams P.X., J.N. Cunningham jr., N.K. Trehan, J.R. Brazier, G.E. Reed, F.C. Spencer: Clinical experience using potassium-induced cardioplegia with hypothermia in aortic valve replacement
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 75 564-568 (1978)

(69) Cunningham J.N. jr., P.X. Adams, F.C. Spencer: Clinical experience with hypothermic blood potassium cardioplegia at New York University Medical Center
Cardioplegia, the first quarter Century - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980, p. 202-204

(70) Goldstein S.M., R.L.Nelson, D.H. Mc Connell, G.D. Buckberg: Effects of conventional hypothermic ischemic arrest and pharmacological arrest on myocardial supply/demand balance during aortic cross-clamping
Ann. Thorac. Surg. 23 520-528 (1977)

(71) Roe B.B., J.C. Hutchinson, N.G. Fishman, D.J. Ullyot D.L. Smith: Myocardial protection with cold, ischemic, potassium-induced cardioplegia
J.Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 366-374 (1977)

(72) Adappa M.G., L.B. Jacabson, R. Hetzer, J.D. Hill, B. Kamm, W.J. Kerth: Cold hyperkalemic cardiac arrest versus intermittent aortic crossclamping and topical hypothermia for coronary bypass surgery
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 75 171-178 (1978)

(73) Tyers G.F., N.J. Manley, E.H. Williams, C.W. Shaffer, D.R. Williams, M. Kurusz: Preliminary clinical experience with isotonic hypothermic potassium-induced arrest
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 74 674-681 (1977)

(74) Roberts A.J., W.A. Hughes, S.M. Spies, J.M. Moran, J.H. Sanders jr., L.L. Michaelis: Multidose hypothermic potassium cardioplegia: Clinical study of the immediate and long-term relationship between continuous aortic cross-clamping and left ventricular performance
Cardioplegia, the first quarter century-Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980 p. 214-215

(75) Follette D.M., D.G. Moulder, J.V. Maloney, G.D. Buckberg: Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 76 604-619 (1978)

(76) Rao K.S., S. Levitzky, C. Holland, H. Feinberg, W. Failkowski, F. Merchant: Does potassium-chloride cardiac arrest protect the myocardium during induced aortic cross-clamping?
Surg. Forum 27 262-264 (1976)

(77) Engelmann R.M., G. Baumann, A.D. Boyd, F. Kaplan: Myocardial injury associated with potassium arrest
Ann. Thorac. Surg. 22 557-571 (1976)

(78) Ellis R.J., W. Pryor, A. Ebert: Advantages of potassium cardioplegia and perfusion hypothermia in left ventricular hypertrophy
Ann. Thorac. Surg. 24 229-306 (1977)

(79) Wright R.N., S. Levitzky, K.S. Rao, C. Holland, H. Feinberg: Potassium cardioplegia. An alternate method of intraoperative myocardial protection
Arch. Surg. 113 976-980 (1978)

(80) Ellis R.J.: Perfusion hypothermia: The essential factor in preserving high energy phosphates during cardioplegic arrest
Cardioplegia, the first quarter century - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980 p. 146-147

(81) Follette D., K. Fey, D. Mulder, J.V. Maloney jr., G.D. Buckberg: Prolonged safe aortic clamping by combining membrane stabilization, multidose cardioplegia, and appropriate pH reperfusion
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 74 682-694 (1977)

(82) Schaff H.V., R. Dombroff, J.T. Flaherty, B.H. Bulkley, G.M. Hutchins, R.A. Goldman, L.V. Gott: Effect of potassium cardioplegia on myocardial ischemia and post arrest ventricular function
Circulation 58 240 - 249 (1978)

(83) Döring V., H.G. Baumgarten, N. Bleese, P. Kalmar, H. Pokar, G. Gercken: Metabolism and structure of the magnesium aspartate-procaine-arrested ischaemic heart of rabbit and man
Basic. Res. Cardiol. 71 119-132 (1976)

(84) Döring V., H.G. Baumgarten, H. Pokar, G. Gercken: Metabolism and fine structure of the magnesium-arrested perfused heart
Basic Res. Cardiol. 70 186-197 (1975)

(85) Merritt D.M.H., W.C. Sealy, W.G. Young, J.S. Harris: Potassium, magnesium, and neostigmine for controlled cardioplegia
Arch. Surg. 76 365-371 (1958)

(86) Young W.G., W.C. Sealy, J.W. Brown jr., W.C. Hewitt, H.A. Callaway jr., D.H. Merritt, J.S. Harris: A method for controlled cardiac arrest as an adjunct to open-heart surgery
J. Thorac. Surg. 32 604-611 (1956)

(87) Sealy W.C., W.G. Young, J.W. Brown jr., A. Lesage, H.A. Callaway, J.S. Harris, D.H. Merritt: Potassium, magnesium, and neostigmine for controlled cardioplegia
Arch. Surg. 77 33-38 (1958)

(88) Hölscher B.: Die Bedeutung des Magnesium-Chlorid-Novocamid als Kardioplegikum für die offene Herzchirurgie
Thoraxchir. 13 446-452 (1965)

(89) Hölscher B.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Bewertung membranwirksamer Kardioplegika für die Wiederbelebung des künstlich stillgelegten Herzens
Thoraxchir. 14 193-200 (1966)

(90) Hölscher B.: Studies by electron microscopy on the effects of magnesium chloride, procainamide or potassium citrate in the myocardium in induced cardiac arrest
J. Cardiovasc. Surg. 8 163-166 (1967)

(91) Schaper W., J. Schaper, J. Palmowski, U. Thiedemann, F.W. Hehrlein: Ischemia-tolerance following cardioplegic arrest in human patients and in experimental animals
J. Cardiovasc. Surg. 16 268-277 (1957)

(92) Elert O., F. Tschirkov, P. Satter: Die Wirkung des ischämischen und kardioplegischen Herzstillstandes auf den Myokardstoffwechsel bei gesunden und minderdurchbluteten Herzen
Thoraxchir. 23 318-320 (1975)

(93) Döring V., N. Bleese, G. Gercken, W. Lierse, H. Pokar, G. Rodewald: Stoffwechsel und elektronenmikroskopische Feinstruktur Magnesiumaspartat-Procain-stillgelegter Menschen- und Kaninchenherzen
Thoraxchir. 23 309-313 (1975)

(94) Seybold-Epting W., G. Fenchel, C. Huth, H.E. Hoffmeister, W. Heller: Über die protektive Wirkung der Magnesium-Aspartat-Procain-Kardioplegie auf den hypertrophierten linken Ventrikel des mini-pigs
Thoraxchir. 26 205-208 (1978)

(95) Kalmar P., N. Bleese, U. Kirsch, G. Lutz, H. Pokar, G. Rodewald: Kombination von Kardioplegie und Koronarperfusion bei Herzoperationen in Normothermie
Thoraxchir. 20 427-431 (1972)

(96) Kirsch U., G. Rodewald, P. Kalmar: Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 63 121-130 (1972)

(97) Kalmar P., N. Bleese, V. Döring, G. Gercken, U. Kirsch, W. Lierse, H. Pokar, M.J. Polonius, G. Rodewald: Klinische und experimentelle Ergebnisse bei der Anwendung von Cardioplegin®
23. Kongreß der Europ. Ges. f. Kardiovask. Chir. Oslo 1974

(98) Kalmar P., N. Bleese, V. Döring, G. Gercken, U. Kirsch, W. Lierse, H. Pokar, M.J. Polonius, G. Rodewald: Induced ischemic cardiac arrest. Clinical and experimental results with magnesium-aspartate-procaine solution
J. Cardiovasc. Surg. 16 470-475 (1975)

(99) Bleese N., V. Döring, G. Gercken, P. Kalmar, W. Lierse, H. Pokar, M.J. Polonius, D. Steiner, G. Rodewald: Langzeitherzstillstand durch kardioplegische Koronarperfusion
Thoraxchir. 24 468-475 (1976)

(100) Bleese N., V. Döring, P. Kalmar, H. Pokar, M.J. Polonius, D. Steiner, G. Rodewald: Intraoperative myocardial protection by cardioplegia in hypothermia
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 75 405-413 (1978)

(101) Bleese N., V. Döring, H. Pokar, D. Steiner, G. Rodewald: Development of a cardioplegic solution for prolonged intermittent coronary perfusion
Myocardial protection for Cardiovascular Surgery - International Symposium Köln October 2-4, 1979, Pharmazeutische Verlagsgesellschaft p. 197-208

(102) Blesse N., V. Döring, G. Rodewald: Myocardial protection by intermittent coronary cardioplegic reperfusion
Cardioplegia, the first quarter century - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980 p. 195-196

(103) Seybold-Epting W., G. Fenchel, R. Stunkat, H.E. Hoffmeister: Kombinierte Anwendung der Magnesium-Aspartat-Kardioplegie und allgemeinen Hypothermie beim Aortenklappenersatz
Thoraxchir. 25 397-399 (1977)

(104) Seybold-Epting W., G. Fenchel, R. Stunkat, H. Seboldt, H.E. Hoffmeister: Überwachung der Myokardfunktion nach offenen Herzoperationen durch Messung des diastolischen und systolischen Druck-Zeit-Index
Thoraxchir. 26 348-352 (1978)

(105) Hoffmeister H.E., H. Seboldt, W. Seybold-Epting, R. Stunkat: Myokardschutz mit Hypothermie und Cardioplegin® bei der Operation angeborener Herzfehler
Thoraxchir. 26 98-103 (1978)

(106) Fenchel G., W. Seybold -Epting, Ch. Huth, H.E. Hoffmeister, R. Stunkat, W. Heller: ATP- und Laktatgehalt des menschlichen Papillarmuskels bei tiefer Körperhypothermie und Injektionskardioplegie mit Magnesium-Aspartat-Procain
Thoraxchir. 26 442-448 (1978)

(107) Seybold -Epting W.: Kardioplegie - Myokardschutz während extrakorporaler Zirkulation
Anaesthesie und Intensivmedizin, 136 Springer-Verlag 1981

(108) Nasseri M., E.S. Bücherl, R. Herbst: Praktische Erfahrungen mit Procain-Magnesium-Aspartat in der offenen Herzchirurgie
Thoraxchir. 21 67-73 (1973)

(109) Mulch J., W. Schaper, P. Walter, F.W. Hehrlein: Mitochondriale Reaktionen bei induzierter Ischämie des Herzens
Thoraxchir. 22 571-574 (1974)

(110) Bretschneider H.J.: Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie
Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforschung 30 11-34 (1964)

(111) Kübler W., N. Hähn, J.C. Reidemeister, P.G. Spieckermann: Ruhigstellung des ischämischen Myokards durch extrazellulären Natriumentzug und Novocaingabe als Methode zur Verlängerung der Überlebens- und Wiederbelebungszeit des Herzens
Pflüg. Arch. ges. Phys. 281 53 (1964)

(112) Reidemeister J.C., H. Gehl, P.G. Spieckermann, L.E. Orellano: Untersuchung der Kardioplegie durch extrazellulären Natrium- und Kalziumentzug und Novocaingabe im Überlebensversuch am Hund
Langenbecks Arch. klin. Chir. 313 1043-1049 (1965)

(113) Dudziak R., W. Lochner: Über die Wirkung des Procain und des Kalzium-Entzuges auf den Sauerstoffverbrauch und die elektromechanische Koppelung des Warmblüterherzens
Pflüg. Arch. ges. Phys. 285 160-168 (1965)

(114) Orellano L.E., D. Grebe, H.J. Bretschneider: Fortlaufende Messung der Kalium- und Natriumverluste des Myokards im Herzstillstand durch Koronarperfusion mit einer natriumarmen, kalziumfreien, procainhaltigen und sauerstoffgesättigten Blutersatzlösung
Arch. Kreislaufforschung 53 264-307 (1967)

(115) Kübler W.: Nutzbare Ischämiedauer des Herzens in Abhängigkeit von der energetischen Ausgangslage des Myokards, der Kardioplegieform und der Temperatur
Langenbecks Arch. klin. Chir. 319 648-660 (1967)

(116) Althaus U., S. Senn: Clinical experience with BRETSCHNEIDER-cardioplegia in aortic valve replacement
J. Cardiovasc. 12 463-468 (1971)

(117) Nordbeck H., H.J. Bretschneider, C. Fuchs, D. Knoll, F.V. Kohl, K. Sakai, P.G. Spieckermann, K. Stapenhorst: Methode und Ergebnisse einer neuen Form des künstlichen Herzstillstandes im Tierexperiment und unter klinischen Bedingungen
Thoraxchir. 22 582-587 (1974)

(118) Knoll D., H.J. Bretschneider, H.J. Gröne, K. Hellberg, P.G. Kirchhoff, F.V. Kohl, J. Koncz, H. Nordbeck, K. Stapenhorst, P.G. Spieckermann: Theoretische Grundlagen und klinische Anwendung einer fortlaufenden Kontrolle unterschiedlicher Herzstillstandsverfahren mit Hilfe der myokardialen pH-Messung
Thoraxchir. 22 575-581 (1974)

(119) Knoll D., P.G. Kirchhoff, H. Nordbeck, L.E. Orellano, J. Radke, D. Regensburger, J. Schaper, H. Schlemminger, P.G. Spieckermann: Vergleichende Untersuchungen zur Ischämietoleranz des isolierten menschlichen und tierischen Myokards bei verschiedenen Formen des künstlichen Herzstillstandes
Thoraxchir. 23 313-317 (1975)

(120) Søndergaard T., E. Berg, I. Staffeldt, K. Szczepanski: Cardioplegic cardiac arrest in aortic surgery
J. Cardiovasc. Surg. 16 288-290 (1975)

(121) Bretschneider H.J., G. Hübner, D. Knoll, B. Lohr, H. Nordbeck, P.G. Spieckermann: Myocardial resistance and tolerance to ischemia: Physiological and biochemical basis
J. Cardiovasc. Surg. 16 241-260 (1975)

(122) Bonhoeffer K., K. Standfuss, P.G. Spieckermann: Der Sauerstoffverbrauch des Hundeherzens nach Kardioplegie durch extrazellulären Natriumentzug und Novocainapplikation
Pflüg. Arch. ges. Phys. 281 19 (1964)

(123) Bonhoeffer K.: Der Sauerstoffverbrauch des normothermen und hypothermen Hundeherzens vor und während verschiedener Formen des induzierten Herzstillstandes
Bibl. cardiol. Fasc. 18 (1967)

(124) Kübler W.: Die Geschwindigkeit der anaeroben Glykolyse des Herzens in Abhängigkeit von Milchsäurekonzentrationen, ATP-Gehalt und Temperatur
Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforschung 30 211-215 (1964)

(125) Kübler W., H.J. Bretschneider, D. Grebe, L.E. Orellano: Zur Frage der anaeroben Energiebereitstellung im Myokard
Pflüg. Arch. ges. Phys. 291 R 10 (1966)

(126) Kübler W., P.G. Spieckermann, D. Grebe, H.J. Bretschneider: The energy metabolism of the heart during ischemia and during postischemic regeneration with and without artificial cardiac arrest
Brit. J. Surg. 56 630 (1969)

(127) Kübler W., P.G. Spieckermann: Die Wiederbelebungszeit des Herzens
Dtsch. Med. Wschr. 95 1279-1285 (1967)

(128) Kübler W., P.G. Spieckermann: Regulation of glykolysis in the ischemic and anoxic myocardium
J. Mol. & Cell. Card. 1 351-377 (1970)

(129) Kübler W., P.G. Spieckermann: Changes in glykolysis and in high-energy phosphates during myocardial ischemia with intermittent coronary perfusion
Cardiology 56 100-107 (1971/72)

(130) Spieckermann P.G.: Überlebenszeit und Wiederbelebungsziet des Herzens
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Vol. 66
Springer-Verlag 1973

(131) Paulussen F., G. Hübner, D. Grebe, H.J. Bretschneider: Feinstrukturelle Untersuchungen des Herzens während einer speziellen Kardioplegie mit Ischämie und Senkung des Energiebedarfs
Verh. dtsch. Ges. Path. 52 504 (1968)

(132) Spieckermann P.G.: Relation between ultrastructural lesions and changes in the content of energy-rich phosphates in the ischemic myocardium
Cardiology 56 369-370 (1972)

(133) Hübner G.: Electron microscopic investigation of cardioplegia. Electron microscopy of various forms of cardiac arrest in correlation with myocardial function
Methods Achiev exp. Pathol. 5 518-539 (1971)

(134) Reidemeister J.C., G. Rau, D. Grebe, L.E. Orellano: Elektrokardiographische Befunde nach Kardioplegie durch extrazellulären Natrium- und Kalziumentzug und Novocaingabe
Thoraxchir. 14 602-615 (1966)

(135) Reidemeister J.C., G. Heberer, H.J. Bretschneider: Induced cardiac arrest by sodium and calcium depletion and application of procaine
Internat. Surg. 47 535-540 (1967)

(136) Reidemeister J.C., G. Rau, D. Grebe, L.E. Orellano: Elektrokardiographische Befunde nach Kardioplegie durch extrazellulären Natrium- und Kalziumentzug und Procaingabe im Überlebensversuch beim Hund verglichen mit anderen Herzstillstandsmethoden Arch. Kreislaufforschung 58 73-101 (1969)

(137) Reidemeister J.C., G. Schramm, H. Gehl, G. Heberer: Klinische Erfahrungen mit der Kardioplegie nach BRETSCHNEIDER Thoraxchir. 19 104-118 (1971)

(138) Spieckermann P.G., U. Braun, K. Hellberg, B. Lohr, D. Kettler, E. Nordbeck, H.J. Bretschneider: Überlebens- und Wiederbelebungszeit des Herzens während Ketamine-, Barbiturat- und Halothannarkose Z. prakt. Anaesth. Wiederbeleb. 5 365-372 (1970)

(139) Spieckermann P.G., D. Kettler: Effect of anaesthesia on myocardial tolerance to ischemia Intern. Anaesth. Clinics, Vol. 12 51-81 (1974)

(140) Lohr B., U. Braun, K. Hellberg, D. Knoll, E. Nordbeck, P.G. Spieckermann: Intramyokardialer pH-Wert als Indikator für die Wiederbelebbarkeit des künstlich stillgelegten Herzens. Langenbecks Arch. klin. Chir. 329 228-229 (1971)

(141) Knoll D., E. Anyanwu, F. Klinke, P.P. Lunkenheimer, H. Dittrich: Recent advances in the significance of myocardial pH as an indicator for resuscitability of the cardioplegic arrested dog heart in different forms of cardioplegia Cardioplegia, the first quarter century - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980, p. 54-55

(142) Søndergaard T., A. Senn: Klinische Erfahrungen mit der Kardioplegie nach BRETSCHNEIDER Langenbecks Arch. Chir. 319 661-665 (1967)

(143) Knoll D., P.G. Kirchhoff, H. Nordbeck, L.E. Orellano, J. Radke, D. Regensburger, J. Schaper, H. Schlemminger, P.G. Spieckermann: Vergleichende Untersuchungen zur Ischämietoleranz des isolierten menschlichen und tierischen Myokards bei verschiedenen Formen des künstlichen Herzstillstandes Thoraxchir. 23 313-317 (1975

(144) Volkmer I., G. Dahl, K. Raman, K. Stapenhorst: Kardioplegie nach BRETSCHNEIDER bei Klappenersatzoperationen: Klinische Erfahrungen und elektronenmikroskopische Befunde Thoraxchir. 25 451-461 (1977)

(145) Franz C., U. Bovenkamp, H. Hirche, W. Hügel, B. Maetig, E. Schumacher: Die Herzmuskelbelastung unterschiedlicher kardiochirurgisch induzierter Herzstillstandsformen, gemessen am myokardialen Kaliumverlust und Säure-Basen-Verhalten im Tierexperiment Thoraxchir. 26 194-200 (1978)

(146) Hügel W., U. Uekermann, C. Franz, W. Isselhard, B. Schorn, H. Hirche, H. Lübbing, H. Dalichau: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Kontraktilität des Myokards bei verschiedenen Methoden des kardioplegisch induzierten Herzstillstandes Thoraxchir. 26 201-204 (1978)

(147) Preuße C.J., H.J. Bretschneider, M.-M. Gebhard: Comparsion of cardioplegic methods of KIRKLIN, BRETSCHNEIDER, and ST. THOMAS Hospital by means of biochemical and functional analyses during post-ischemic aerobic recovery period
Myocardial protection for Cardiovascular Surgery - International Symposium Köln October 2-4, 1979 Pharmazeutische Verlagsgesellschaft, p. 184-193

(148) Hirche H.J., R. Bissig, R. Friedrich, W. Hügel, H. Lübbing: Myocardial electrolyte balance after application of different methods of myocardial protection
Myocardial protection for Cardiovascular Surgery - International Symposium Köln October 2-4, 1979 Pharmazeutische Verlagsgesellschaft, p. 232-240

(149) Isselhard W., B. Schorn, U. Ükermann, W. Hügel: Myokardialer Stoffwechselstatus bei verschiedenen Verfahren zur Einleitung eines reversiblen Herzstillstandes
Langenbecks Archiv für Chir., Supplements 1979; Chir. Forum exper. u. klin. Forschung Sa 439 29-32 (1979)

(150) Isselhard W., W. Hügel, B. Schorn, U. Uekermann: Myocardial metabolic status and post-arrest function after application of different methods of cardiac protection
Myocardial Protection for Cardiovascular Surgery - International Symposium Köln October 2-4, 1979 Pharmazeutische Verlagsgesellschaft, p. 243-254

(151) Isselhard W., B. Schorn, W. Hügel, G. Horpacsy, W. Schäfer: Experimental aspects of myocardial protection during cardiac arrest
Cardioplegia, the first quarter century - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980 p. 91-93

(152) Jynge P., D.J. Hearse, M.V. Braimbridge, B. Chir: Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. A possible hazard with calcium-free cardioplegic infusates
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 848-855 (1977)

(153) Jynge P., D.J. Hearse, M.V. Braimbridge: Protection of the ischemic myocardium. Volume-duration relationships and the efficacy of myocardial infusates
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 76 698-705 (1978)

(154) Dilthey G.: Methoden der Myokardprotektion unter besonderer Berücksichtigung spezieller kardioplegischer Lösungen im Rahmen der Herzchirurgie mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation
Med. Dissertation Düsseldorf 1981

(155) Bretschneider H.J.: Reviewing the pros and cons of myocardial preservation in cardiac surgery
In: Towards safer cardiac surgery - Proceedings of an international symposium University of York April 8-10, 1980

(156) Reidemeister J.C., W. Isselhard, W. Hasselkus, R. Olbrisch, U. Müller, W. Stock: Die Erholung des Myokards nach Herzstillstand durch extrazellulären Natrium- und Kalziumentzug und durch Procaingabe
Basic Res. Cardiol. 68 21-36 (1973)

(157) Isselhard W.: Maßnahmen zur Verbesserung der Erholung des Herzens nach Anaerobiose
Langenbecks Arch. Chir. 319 665-688 (1967)

(158) Preuße C.J., M.-M. Gebhard, H.J. Bretschneider: Die Zusammensetzung des extrakorporalen Füllvolumens vom Aspekt der Wiederbelebung des Herzens nach künstlichem Herzstillstand mit Anaerobiose
45. Tagung der Gesellschaft für Kreislaufforschung Bad Nauheim 20.-22. April 1979

(159) Bretschneider H.J., M.-M. Gebhard, C.J. Preuße: The BRETSCHNEIDER approach - intracellular formulations Cardioplegia, the first quarter century - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980
p. 78-79

(160) Bretschneider H.J.: persönliche Mitteilung

(161) Preuße C.J.: persönliche Mitteilung

(162) Bretschneider H.J., C.J. Preuße, H. Kahles, H. Nordbeck, P.G. Spieckermann: Further improvements in artificial cardiac arrest with subsequent anaerobiosis by the combination of various parameters
Pflüg. Arch. Suppl. to Vol. 359 R 13 (1975)

(163) Preuße C.J., H.J. Bretschneider, H. Kahles, H. Nordbeck, P.G. Spieckermann: Use of myocardial extracellular space for prolongation of ischemic tolerance of the heart by variation of myocardial permeability and extracellular buffer capacity
Pflüg. Arch. Suppl. to Vol. 365 R 3 (1976)

(164) Preuße C.J., M.-M. Gebhard, H.J. Bretschneider: Ischämie-Toleranz und postischämische Erholung des Herzens nach Anwendung Carnosin und Histidin gepufferter kardioplegischer Lösungen
54. Tagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft Innsbruck 3.-6. März 1981

(165) Schulte H.D., C.J. Preuße, C. Groschopp, W. Bircks, H.J. Bretschneider: Crystalloid Cardioplegia - Experience with the BRETSCHNEIDER Solution
In: A textbook of clinical cardioplegia
Edited by: R.M. Engelmann, S. Levitzky
Futura Publishing Company 1982 Chapter 1 p. 199-210

(166) Preuße C.J., H.J. Bretschneider, M.-M. Gebhard: Myocardial equilibration procedures during cardioplegic coronary perfusion
Cardioplegia, the first quarter century - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980, p. 97-98

(167) Mittmann U., O. Hatipoglu, P. Klooker, W.W. Saggau, E. Steinhart, H.H. Storch: Efficiency of cardioplegia in the presence of coronary occlusion
Thorac. Cardiovasc. Surg. 28 184-190 (1980)

(168) MacGregor D.C., F.W. Heinemann, G.J. Wilson: Myocardial temperature distribution in cold chemical cardioplegia: The significance of coronary artery lesions
Cardioplegia, the first quarter century - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980
p. 156-157

(169) Hetzer R., H. Warnecke, H. Wittrock, H.J. Engel, H.G. Borst: Extracoronary collateral flow during cardioplegic arrest
Thorac. Cardiovasc. Surg. 28 191-196 (1980)

(170) Mittmann U. I. Baća, K. Fey, W.W. Saggau, R. Stadler, H.G. Stieglitz, H. Storch: Regional myocardial blood flow after hypothermic arrest and cardioplegia
Thorac. Cardiovasc. Surg. 27 98-103 (1979)

(171) Saggau W.W., I. Baća, K. Fey, M. Metzker, U. Mittmann: Regionale Myokarddurchblutung und Ventrikelfunktion nach hypothermer Ischämie und Kardioplegie
Langenbecks Arch. Chir., Supplements 1979; Chir. Forum exp. u. klin. Forschung Sa 439 1979 p.33-

(172) Rosenfeldt F.L.: Practical aspects of hypothermic cardioplegia
Cardioplegia, the first quarter century - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980
p. 132-136

(173) Gardner T.J., H.V. Schaff, J.T. Flaherty: Optimal temperatures for global myocardial ischemia
Cardioplegia, the first quarter century - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980
p. 128-131

(174) Flaherty J.T., H.V. Schaff, R.A. Goldman, V.L. Gott: Metabolic and functional effects of progressive degrees of hypothermia during global ischemia
Cardioplegia, the first quarter century - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980
p. 150-151

(175) Borst H.G., S. Iversen, R. Hetzer, H. Warnecke, H. Wittrock: Myocardial temperature in clinical cardioplegia
Cardioplegia, the first quarter century - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980 p. 144-145

(176) Preuße C.J., M.-M. Gebhard, H.J. Bretschneider: Koronarvenöse Elektrolyt-, Säure-Basen-, Laktat- und Enzymanalysen bei Reperfusion nach zweistündiger Ischämie unter Myokardprotektion
50. Tagung der Dtsch. Physiolog. Gesell. Göttingen 4.-6. Oktober 1978

(177) Zimmermann A.N.E., W. Daems, W.C. Hülsmann, J. Snijder, E. Wisse, D. Durrer: Morphological changes of heart muscle caused by successive perfusion with calcium-free and calcium-containing solutions
Cardiovasc. Res. 1 201-209 (1967)

(178) Gebhard M.-M., H.J. Bretschneider, C.J. Preuße: The risk of a calcium paradox by a calcium free cardioplegic solution - argument and evaluation
Cardioplegia, the first quarter century - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980 p. 120-121

(179) Ruigrok T.J.C.: The calcium paradox
Cardioplegia, the first quarter centruy - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980 p. 102-106

(180) Jynge P.: Calcium and cardioplegia
Cardioplegia, the first quarter century - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980 p. 107-109

(181) Gercken G., H. Bischoff, M. Trotz: Effects of carnosine-buffered cardioplegic solutions and different substrates on myocardial metabolism and protection
Myocardial Protection for Cardiovascular Surgery - International Symposium Köln Ocotber 2-4, 1979 Pharmazeutische Verlagsgesellschaft p. 170-182

(182) Opie L.H., O.L. Bricknell: Myocardial ischaemia and reperfusion: metabolism and ultrastructure
Cardioplegia, the first quarter century - Proceedings of the Royal Society London June 9-10, 1980 p. 15-19

(183) Regensburger D.: Myokarddurchblutung und Stoffwechselparameter im arteriellen Blut bei Hämodilutionsperfusion
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Springer-Verlag 1976

(184) Gersing E., C.J. Preuße, M.-M. Gebhard, H.J. Bretschneider: Use of electric impedance spectroscopy for surveillance of the myocardial stress
Pflüg. Arch. ges. Phys. 389, R 2 (1981)

(185) Gersing W., C.J. Preuße, M.-M. Gebhard, A. Ponizy, Ph.A. Schnabel, H.J. Bretschneider: The electric impedance spectroscopy at the ischemic heart. Measuring technics and principal considerations Pflüg. Arch. ges. Phys. 391, R 6 (1981)

(186) Preuße C.J., E. Gersing, M.-M. Gebhard, A. Ponizy, Ph. A. Schnabel, H.J. Bretschneider: Different behaviour of the electrical impedance of the myocardium in normothermia after use of various cardioplegic methods Pflüg. Arch. ges. Phys. 391, R 2 (1981)

(187) Preuße C.J., E. Gersing, M.-M. Gebhard, A. Ponizy, Ph.A. Schnabel, H.J. Bretschneider: Intraoperative atraumatic monitoring of myocardial revivability by continous of intermittent measurement of electrical impedance of the heart Thorac. Cardiovasc. Surg. 30, Special Issue 1, 18 (1982)

8. ANHANG

Die folgenden drei Tabellen (I-III) geben eine genaue Aufstellung der statistisch signifikanten, laborchemischen Parameter wieder. Getestet wurde dabei ZL gegen HTP, ZL gegen die VG und HTP gegen die VG (siehe Zeilen). In den Tabellen aufgeführt sind die einzelnen arteriellen und koronarvenösen Werte sowie die akvD (siehe Spalten), und zwar sind die sich signifikant unterscheidenden Werte mit der jeweiligen Reperfusionsminute, an der sie gemessen wurden, gekennzeichnet (wobei mit „0" der präischämische Wert benannt ist).

		ZL gegen HTP	ZL gegen VG	HTP gegen VG
K^+	art.	-------	-------	15-25
	kv.	-------	1,10-20	1,15-25
	akvD	1,7	1,3,10	1,3
Na^+	art.	0	1-25	1-25
	kv.	1,3	1-7,25	1-25
	akvD	-------	1-5	1-5
Ca	art.	-------	-------	-------
	kv.	-------	1,25	0;1,3,25
	akvD	7	1-5	1,3
P O_2	art.	-------	1,3	1,10-20
	kv.	-------	-------	-------
	akvD	-------	-------	-------
pH	art.	-------	0;1	1
	kv.	-------	0	-------
	akvD	-------	1,3,15,25	1,3
P CO_2	art.	-------	0	1
	kv.	-------	0	-------
	akvD	-------	10,15	15
SBK	art.	-------	-------	-------
	kv.	-------	1	1
	akvD	-------	1-7	1,3,7
SBÜ	art.	-------	-------	-------
	kv.	-------	1	1
	akvD	-------	1-7	1-5
Glukose	art.	-------	15	-------
	kv.	-------	-------	10,20,25
	akvD	-------	1	20
Laktat	art.	-------	-------	-------
	kv.	-------	-------	-------
	akcD	-------	5	5

Statistisch signifikante, laborchemische Befunde in der ZL-, HTP- und Vergleichsgruppe (VG)

		ZL EKE:DKE	ZL EKE:HOCM	ZL DKE:HOCM	HTP EKE:DKE	HTP EKE:HOCM	HTP DKE:HOCM
K^+	art.	-------	5-10,25	-------	-------	-------	-------
	kv.	1	3,7-15	10	-------	-------	-------
	akvD	10	25	10	-------	7	7,20
Na^+	art.	3	-------	-------	-------	-------	-------
	kv.	3	-------	-------	1	-------	-------
	akvD	20,25	-------	-------	1	-------	-------
Ca	art.	1-25	-------	0;1-25	-------	-------	-------
	kv.	3-25	-------	0;1-25	-------	20,25	10
	akvD	-------	-------	-------	1	-------	-------
P O_2	art.	-------	-------	-------	-------	-------	-------
	kv.	-------	-------	7,10	-------	-------	-------
	akvD	-------	-------	-------	-------	-------	-------
pH	art.	-------	-------	10-25	-------	-------	5-25
	kv.	1	0	20	-------	15,25	5-25
	akvD	-------	-------	-------	-------	-------	15
P CO_2	art.	-------	0	10	-------	20	15,20
	kv.	-------	0;20	20	-------	0;20	15,20
	akvD	-------	20	-------	-------	0;15	0;15
SBK	art.	-------	-------	-------	5-25	-------	3-15
	kv.	1	-------	-------	5-20	-------	7-15
	akvD	-------	10	-------	-------	-------	25
SBÜ	art.	-------	-------	-------	5-15,25	-------	3-15
	kv.	1	-------	-------	10	-------	-------
	akvD	-------	-------	-------	-------	-------	25
Glukose	art.	-------	-------	5	-------	-------	-------
	kv.	-------	-------	0;3-7	0	-------	-------
	akvD	-------	0	-------	-------	-------	-------
Laktat	art.	-------	-------	7-25	-------	-------	-------
	kv.	-------	-------	5,15-25	-------	10	-------
	akvD	1	-------	-------	0	7	0

Statistisch signifikante, laborchemische Befunde in der ZL- und HTP-Gruppe, wobei verschiedene Vitiumtypen (EKE, DKE und HOCM) gegeneinander getestet wurden

		ZL III:IV	HTP III:IV	III ZL:HTP	IV ZL:HTP	AAZ ≥ 90 min ZL:HTP	ZL AAZ ≥ 90 min	HTP AAZ ≥ 90 min
K^+	art.	10	-------	-------	-------	-------	-------	-------
	kv.	1,3,7,10	-------	1	7,10	-------	-------	7
	akcD	1	-------	1,7,10	-------	-------	-------	-------
Na^+	art.	-------	-------	1,10	-------	-------	-------	5,7
	kv.	-------	-------	0	-------	-------	-------	3,10,15
	akvD	-------	10,25	1	25	-------	20	-------
Ca	art.	5-10	-------	-------	-------	-------	1-25	-------
	kv.	1-10	-------	-------	-------	-------	1-25	-------
	akvD	5	-------	7	5	-------	-------	-------
P O_2	art.	10,15,25	-------	-------	-------	-------	-------	0;1,3
	kv.	-------	-------	-------	-------	-------	25	25
	akvD	15,25	-------	-------	-------	-------	-------	0;1,3
pH	art.	-------	-------	-------	-------	-------	-------	5-25
	kv.	-------	-------	-------	-------	-------	-------	5-20
	akvD	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------
P CO_2	art.	15-25	-------	-------	-------	-------	-------	-------
	kv.	1	-------	-------	-------	-------	-------	-------
	akvD	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------
SBK	art.	-------	-------	-------	-------	-------	-------	1-15,25
	kv.	-------	-------	-------	-------	7,15-25	-------	1-15
	akvD	1,7	-------	7	-------	-------	25	7,15
SBÜ	art.	1-5	-------	-------	-------	-------	-------	1-15,25
	kv.	5	-------	-------	-------	5-25	-------	1-15
	akcD	1	-------	7	-------	7	-------	-------
Glukose	art.	0	-------	-------	0	-------	5,7-15	-------
	kv.	0	-------	-------	-------	0	1-7	-------
	akvD	-------	-------	-------	-------	-------	-------	20
Laktat	art.	-------	-------	-------	-------	0;1,3,7-25	----	1-25
	kv.	-------	-------	-------	-------	0;1-25	-------	0;1,5-25
	akvD	-------	1	-------	-------	-------	-------	-------

Statistisch signifikante, laborchemische Befunde in der ZL- und HTP-Gruppe, wobei einmal verschiedene klinische Schweregrade (III und IV) und zumanderen Kollektive mit unterschiedlich langer Aortenabklemmzeit (AAZ ≥ 90 min und AAZ < 90 min) gegeneinander getestet wurden

Aortenabklemmphasen (AAZ) aller Untergruppen, bei denen intraoperativ laborchemische Befunde erhoben wurden:

	ZL			HTP		
	Anzahl	$\bar{X} \pm SD$	(Streubreite)	Anzahl	$\bar{X} \pm SD$	(Streubreite)
EKE	n=16	75,5 ± 26,7	(37-130) min	n=16	73,1 ± 15,8	(46- 98) min
DKE	n= 8	106,0 ± 15,3	(91-129) min	n= 8	106,3 ± 16,1	(79-122) min
HOCM	n= 7	53,1 ± 13,6	(41- 74) min	n= 7	63,1 ± 30,6	(36-121) min
Klin. Schweregrad III	n=17	70,5 ± 27,1	(37-128) min	n=21	75,5 ± 27,4	(36-122) min
Klin. Schweregrad IV	n=14	86,6 ± 28,3	(49-130) min	n=10	87,7 ± 19,7	(70-121) min
AAZ ≥ 90 min	n=12	108,6 ± 14,9	(91-130) min	n=10	105,6 ± 12,7	(90-122) min

Intra- und postoperative Blutzuckerspiegel:

Nachdem bei unseren blutchemischen Untersuchungen die teilweise sehr hohen Blutzuckerwerte aufgefallen waren (auch bei Patienten ohne Diabetes mellitus und ohne Glukosezugabe), haben wir bei 14 Patienten der Vergleichsgruppe zusätzliche Analysen durchgeführt, um einen gewissen Anhalt für den Verlauf der Glukosespiegel zu bekommen.

Im folgenden werden Mittelwerte und Streubreite angegeben.

Intraoperativ:

- Hautschnitt	(n= 6)	123	(85-168)mg/dl
- 10 min vor EKZ	(n=12)	108	(86-142)mg/dl
- 10 min in EKZ	(n=12)	111	(95-154)mg/dl
- während der Reperfusionsphase	(n=14)		
minimaler Mittelwert		153	(112-207)mg/dl
maximaler Mittelwert		182	(136-225)mg/dl
- 10 min nach EKZ	(n=12)	172	(95-225)mg/dl
- bei Hautnaht	(n= 9)	171	(107-231) mg/dl

Postoperativ:

Geht man davon aus, daß die Operation am Mittag beendet war, so betrugen die Blutzuckerwerte

- am frühen Nachmittag	(n= 6)	148	(110-225)mg/dl
- am späten Nachmittag	(n= 6)	148	(124-154)mg/dl
- am Abend	(n= 5)	133	(125-142)mg/dl

9. DANKSAGUNG

Meinen Dank möchte ich aussprechen

Frau Gisela Tiefenthal

für die Durchführung der laborchemischen Analysen

Herrn Prof. Dr. Hans-Joachim Bretschneider sowie Herrn Dr. Claus Jürgen Preuße aus dem Physiologischen Institut der Universität Göttingen

für die Beratung bei der Planung und Interpretation der Untersuchungen

Herrn Arno Ehlting

für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Befunde

und meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. Hagen Dietrich Schulte für die Überlassung des Themas sowie geduldige Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit. Weiterhin verdanke ich ihm meine ersten Erfahrungen auf dem Gebiete wissenschaftliche Arbeitens sowie einen lehrreichen ersten Einblick in klinisch-chirurgische Tätigkeit.

Lebenslauf

Am 24. 9. 1956 wurde ich, Cornelia Groschopp, als einzige Tochter des Diplomchemikers Heinz Groschopp und seiner Ehefrau Hedwigard Groschopp, geborene Malinski, in Schwäbisch-Hall geboren. Mein Vater starb im Januar 1981.

Nach vierjähriger Grundschulausbildung in Köln und Düsseldorf besuchte ich von 1966 - 1975 das Städtische Helene-Lange-Gymnasium und legte dort das Abitur ab.

Im Herbst 1975 nahm ich das Medizinstudium an der Universität Düsseldorf auf und schloß es 1982 mit dem 3. Teil der Ärztlichen Prüfung ab.

Seit Mai 1982 bin ich approbiert und arbeite seit Juni 1982 in der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf.

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353